

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine

**Insuline et fonction glycogénique du Foie
Contribution à l'étude
du mécanisme d'action
de la sécrétion interne du Pancréas**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 26 Février 1938

PAR

A.-L. LOUBATIÈRES

Assistant au Laboratoire de Physiologie
Boursier de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique
Lauréat de la Faculté (Prix Swiecicki)

Né le 28 Décembre 1912 à Agde

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

JURY

MM. HEDON, Professeur, président.
LISBONNE, Professeur.
CRISTOL, Professeur.
BAUMEL, Professeur agrégé.

assesseurs

IMPRIMERIE E. MAZEL
: LARGENTIÈRE (ARDÈCHE) :

1938

Insuline et fonction glycogénique du Foie
Contribution à l'étude du mécanisme d'action
de la sécrétion interne du Pancréas



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555411_0104

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER N°

FACULTÉ DE MÉDECINE

Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine

**Insuline et fonction glycogénique du Foie
Contribution à l'étude
du mécanisme d'action
de la sécrétion interne du Pancréas**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 26 Février 1938

PAR

A.-L. LOUBATIÈRES

Assistant au Laboratoire de Physiologie
Boursier de la Caisse Nationale de la Recherche Scientifique
Lauréat de la Faculté (Prix Swiecicki)

Né le 28 Décembre 1912 à Agde

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

JURY

MM. HEDON, Professeur, président.
LISBONNE, Professeur.
CRISTOL, Professeur.
BAUMEL, Professeur agrégé.

assesseurs

IMPRIMERIE E. MAZEL
: LARGENTIÈRE (ARDÈCHE) :

1938

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. J. DELMAS
Histologie.....	TURCHINI
Physiologie.....	L. HEDON
Chimie biologique et médicale.....	CRISTOL
Physique médicale.....	PECH
Anatomie pathologique.....	GRYNFELTT
Microbiologie.....	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES
Thérapeutique et matière médicale.....	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH
Hygiène.....	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique.....	BOULET
Clinique médicale.....	GIRAUD, RIMBAUD
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU, assesseur
	RICHE
Clinique obstétricale.....	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIERE, doyen
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge.....	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU
Clinique gynécologique.....	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique.....	N.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	TERRACOL
Radiologie (Ch. de c.).....	LAMARQUE
Anatomie (Ch. de c.).....	LAUX
Histologie (Ch. de c.).....	GRANEL

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, VALLOIS, FORCUE,
ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD

Chargés de Cours Complémentaires

Pathologie expérimentale.....	MM. GUIBAL
Clinique propédeutique chirurgicale.....	AIMES
Médecine opératoire.....	SOUBEIRAN, ag. libre.
Accouchements.....	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique.....	BOUDET, prof.
Pathologie interne.....	BAUMEL
Pathologie externe.....	MOURGUE-MOLINES
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON
Stomatologie.....	D ^r WATON
Clinique propédeutique médicale.....	P RIMBAUD
Ophtalmologie.....	DEJEAN

Agrégés en exercice

Chirurgie.....	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine.....	MM. JANBON
	BAUMEL,
	RIMBAUD
	CARRERE
	DEJEAN

Chargés d'agrégation

Médecine.....	MM. BOUCOMONT
	LAFON
Chimie Biologique.....	MONNIER.

Examinateurs de la Thèse

MM. L. HEDON, prof. président.	MM. CRISTOL professeur
LISBONNE, professeur.	BAUMEL, agrégé

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Qui se sont imposé de lourds
sacrifices pour me permettre de
terminer mes études médicales.*

*En témoignage de ma pro-
fonde reconnaissance.*

A MA FIANCÉE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR L. HÉDON

*Qui en guidant mes premiers
pas dans la recherche a fait naître
en moi le goût de l'expérimentation
et m'a inspiré ce travail.*

A MON JURY DE THÈSE

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Quel est le mécanisme d'action de l'insuline ?

On est encore en droit de poser une telle question, quinze ans après l'isolement de cette hormone malgré l'extraordinaire abondance des recherches suscitées par la découverte des physiologistes canadiens.

Il ne serait même pas paradoxal de soutenir que le rôle de la sécrétion interne du pancréas n'est guère mieux connu à l'heure actuelle qu'en 1922. A cette époque, l'analyse approfondie des troubles de métabolisme dans le diabète pancréatique expérimental et dans le diabète grave de l'homme était déjà faite ; elle avait permis d'exprimer presque toutes les hypothèses qui ont été reprises depuis.

L'insuline conditionne-t-elle, ou favorise-t-elle seulement, l'utilisation cellulaire des glucides ? Freine-t-elle, l'activité glyco-formatrice du foie ? Imprime-t-elle à la molécule de sucre quelque modification de structure stéréo-chimique indispensable à sa mise en réserve sous forme de glycogène et de graisse, ou à sa consommation par les tissus ? Est-elle seulement antagoniste d'autres hormones dont elle tient en échec l'action diabétogène ? Autant d'énigmes qui attendent encore des solutions définitives ou même provisoirement acceptables sans sérieuses objections.

Nous avons rappelé ce bilan schématique et assez banal de nos ignorances pour situer et justifier la modeste contribution que nous présentons. Parmi les problèmes qui restent posés, un des plus importants, si l'on en juge par le nombre des publications qui ont été déjà consacrées à son étude, est celui

de savoir si l'insuline possède, ou non, une action directe sur la synthèse et la mise en réserve du glycogène. On conçoit en effet qu'une théorie pathogénique cohérente du diabète pancréatique ne peut être proposée, avec quelque chance d'être unanimement admise, tant que la véritable origine de l'appauvrissement remarquable du foie en glycogène chez l'animal dépancréaté restera sujette à discussion. Comme on le sait, deux hypothèses restent en présence.

Pour les uns, la sécrétion interne du pancréas intervient *directement* pour établir un équilibre entre la glycogénolyse et la synthèse du glycogène. En son absence le premier de ces processus prédomine et le glycogène formé est aussitôt transformé en sucre. Le trouble *primaire* dans le diabète est la mise en circulation d'une quantité exagérée de sucre.

Pour les autres, l'insuline accélère l'utilisation cellulaire du sucre. Grâce à elle, les combustions peuvent être suffisamment activées pour les besoins de la thermogenèse, sans que le taux du glucose dans le sang dépasse le niveau moyen de 1 pour 1000. En son absence l'intensité des combustions ne pourrait être maintenue à sa valeur normale qu'au prix d'une forte hyperglycémie ; une perte importante de sucre se produisant par voie rénale dans ces conditions, le foie se trouverait contraint à former sans répit du glycogène, pour le détruire aussitôt, sans pouvoir en accumuler de quantités notables, afin d'entretenir dans le milieu intérieur une « pression de sucre » suffisante. Le trouble *primaire* dans le diabète pancréatique serait une altération du métabolisme cellulaire des glucides qui entraînerait comme conséquence *secondaire* une hyperproduction de sucre.

Il faut bien convenir que nous ne possédons encore aucune preuve d'une action directe de l'insuline sur la mise en réserve du glycogène hépatique. Les expériences sur le foie isolé n'ont donné jusqu'à présent que des résultats peu convaincants.

S'il était possible d'obtenir un dépôt de glycogène en perfusant l'organe avec une solution glucosée et que le phénomène

soit nettement conditionné par l'insuline, ce fait positif aurait une valeur démonstrative indiscutable. Mais si l'on échoue dans de semblables tentatives, s'en suit-il qu'il faille nier toute influence de l'hormone pancréatique sur la fonction glycogénique du foie ? On n'en a certainement pas le droit, en dépit de toutes les précautions techniques que l'on peut prendre.

Quant aux recherches sur les animaux normaux ou dépancréatés, leur interprétation resterait sujette à controverses, même si leurs résultats étaient concordants, ce qui est loin d'être le cas. Serait-il prouvé, en effet, que l'insuline provoque toujours, dans des conditions expérimentales convenables, un enrichissement du foie en glycogène, que ce fait n'imposerait pas la conclusion d'une action directe de l'hormone pancréatique sur la cellule hépatique.

L'objectif à atteindre paraît donc pour le moment hors de portée et de patients travaux d'approche, à but limité, sont encore nécessaires. Une des premières tâches qui s'imposent est d'expliquer, si c'est possible, l'inadmissible discordance de certains résultats. Nous nous trouvons actuellement en présence d'un nombre considérable de faits contradictoires, observés dans les conditions *en apparence* identiques. Vérifier leur exactitude et discuter leur signification représente un labeur ingrat, qui risque d'attirer à celui qui l'entreprend plus de reproches pour sa présomption que de louanges pour sa bonne volonté. Mais, au point où en sont les recherches, toute contribution nouvelle qui n'aurait pas nettement le caractère d'une critique expérimentale des acquisitions antérieures pourrait être considérée à bon droit comme inutile.

Objet, limites et plan du présent travail

Dans certains cas, l'administration d'insuline à un animal est suivie d'un enrichissement du foie en glycogène ; dans d'autres, c'est un appauvrissement que l'on constate. Il ne s'agit pas de variations légères qui pourraient être mises sur le compte de quelque facteur accidentel, mais bien de phénomènes grossiers, déjà appréciables par les méthodes d'investigation les plus rudimentaires. Par exemple, sacrifions un chien totalement dépancréaté depuis cinq à six jours et extrayons le glycogène de son foie par le procédé primitif de Claude BERNARD ; nous obtenons un filtrat transparent ou à peine louche qui ne donne, et encore pas toujours, qu'une faible réaction rougeâtre avec l'iode. Agissons de même avec un autre animal, mais trois ou quatre heures avant de le sacrifier, injectons-lui sous la peau une dose d'insuline suffisante pour ramener sa glycémie à la normale, ou même pour provoquer des convulsions hypoglycémiques, nous obtenons cette fois un filtrat franchement opalescent qui donne par addition d'alcool un précipité abondant de glycogène.

En opposition avec ce fait si net, il n'est pas douteux que si l'on injecte à des animaux normaux bien nourris, des doses d'insuline capables de provoquer une hypoglycémie notable, on trouve dans leur foie beaucoup moins de glycogène que dans celui d'animaux témoins nourris de la même façon.

Plusieurs suppositions peuvent être faites pour expliquer ce paradoxe déconcertant. Nous nous proposons de les discuter, mais après avoir analysé tout d'abord les faits eux-mêmes, en répétant certaines expériences et en essayant de réaliser des conditions telles que les résultats soient constants.

Nous avons renoncé, pour le moment, à étendre nos investigations à plusieurs espèces animales, non que nous considérions la chose comme inutile, mais parce que nous avons cru préférable de diriger nos recherches en profondeur plutôt qu'en étendue.

Il s'agira donc seulement ici d'expériences sur le chien. On comprendra aisément les raisons de ce choix. Chez cet animal, l'extirpation totale du pancréas réalise, sans exceptions quand elle est faite dans des conditions techniques convenables, un syndrome dont l'évolution est bien connue dans le laboratoire où nous travaillons. D'autre part, les dimensions du foie chez un chien de taille moyenne, permettent de prélever à plusieurs reprises, sur un même lobe, des fragments d'organe suffisants pour y doser le glycogène avec précision, grâce à des microméthodes, sans que ces mutilations représentent une réduction notable du parenchyme hépatique, et compromettent son fonctionnement. Nous en donnerons plus loin la preuve.

Le plan que nous allons suivre pour exposer les recherches de nos prédécesseurs et les nôtres est le suivant :

Dans une *première partie*, nous étudierons l'effet de l'insuline sur la teneur en glycogène du foie et des muscles *chez le chien dépancréaté* ; nous essaierons de dégager les raisons de certaines contradictions et de définir des conditions expérimentales qui permettent d'éviter la discordance des résultats.

Dans une *seconde partie*, nous tâcherons de préciser les conditions dans lesquelles l'insuline provoque, *chez le chien normal*, des phénomènes inverses de ceux que l'on constate chez l'animal privé de pancréas, et de trouver celles qu'il faut réaliser pour faire disparaître ce paradoxe.

Enfin nous discuterons la valeur des faits dans une *troisième partie* et après avoir examiné les hypothèses qui peuvent être proposées pour les expliquer, nous nous efforcerons de conclure.

1^{re} PARTIE

TENEUR EN GLYCOGÈNE DU FOIE ET DU MUSCLE CHEZ LE CHIEN TOTALEMENT DÉPANCRÉATÉ. EFFET DE L'INSULINE

On admet généralement que l'extirpation totale du pancréas chez le chien provoque la fonte rapide et presque complète de la réserve de glycogène hépatique. Le glycogène musculaire se montre par contre plus résistant. Mais ces notions, de caractère classique, sont-elles unanimement acceptées ? En particulier tous les expérimentateurs sont-ils d'accord sur le taux de glycogène qui peut persister dans le foie ? Nous allons voir qu'il n'en est rien et qu'il importe de préciser en premier lieu s'il est exact que, dans certains cas, en l'absence complète de sécrétion interne du pancréas, des quantités notables de glycogène (disons, pour fixer les idées, plus de 0,5 p. 100 du poids de tissu frais) peuvent rester présentes dans le foie.

Les auteurs admettent aussi que le chien totalement dépancréaté peut accumuler de grandes quantités de glycogène dans son foie sous l'influence d'injections d'insuline répétées combinées à un régime alimentaire richement hydrocarboné. Mais dans ces phénomènes, quelle est la part de l'insuline elle-même, et celle de l'alimentation ? Dans certaines conditions expérimentales l'hormone semble agir, d'après certains chercheurs, tantôt dans un sens tantôt dans le sens opposé, ce qui indiquerait d'après eux, qu'elle ne possède aucune influence *directe* sur le métabolisme hépatique.

Quand on lit avec attention les mémoires originaux, il s'en faut que l'on en puisse dégager en pleine clarté des propositions simples et indiscutables et ce n'est que par une étude soigneuse et par la classification des conditions expérimentales que l'on peut arriver à comprendre des faits qui semblent au premier abord incompatibles. Nous croyons donc nécessaire de donner quelques détails sur les travaux qui méritent de retenir l'attention.

A. — EXPOSÉ DES RECHERCHES ANTÉRIEURES

a) Teneur en glycogène du foie et du muscle chez le chien totalement dépancréaté

V. MEHRING et MINKOWSKI [29] et MINKOWSKI [30] établissent le fait suivant : après une dépancréatation totale, le glycogène du foie disparaît presque entièrement ; cependant il en reste toujours de minimes traces, de 0 à 0,2 p. 100, qui n'augmentent pas après une alimentation riche en sucre. Ainsi MINKOWSKI cite (p. 162) les cas d'animaux diabétiques ayant reçu 170 gr. (par ingestion) et 15 gr. (injection sous-cutanée) de glucose, et dont les foies ne contenaient que 0,06 à 0,14 p. 100 de glycogène. Mais si au lieu d'une ablation totale du pancréas, on laisse une petite portion de tissu pancréatique, alors, on retrouve dans le foie, des quantités considérables de glycogène (1,52 p. 100 dans le foie d'un chien).

La disparition du glycogène hépatique peut-elle s'expliquer par sa migration dans d'autres tissus ? Non car MINKOWSKI (ibid p. 167) n'en retrouve dans le muscle, que des traces, fait qu'il rapproche de la grande faiblesse musculaire présentée par les animaux dépancréatés.

E. HÉDON [21] et [20] dans ses expériences résumées tableau XI p. 100, ne trouve pas de glycogène dans le foie, ou seulement des traces chez les chiens dépancréatés, entre le 2^{me} et le 15^{me} jour après l'opération ; dans deux cas sur treize les taux de 3,5 p. 100 et 3,84 p. 100 furent atteints, mais il s'agis-

sait alors de diabètes atténués à forme légère, permettant des survies de l'ordre de 23 à 35 jours. L'auteur établit que si « ce fait (la disparition du glycogène hépatique après pancréatectomie totale) a été nié, c'est que les auteurs qui ont opéré cette même recherche se sont servis de chiens incomplètement dépancréatés ».

En 1926 [23] (p.41) E. HÉDON confirme que « l'incapacité absolue de mettre en réserve la moindre quantité de glycogène n'apparaît que si l'extirpation du pancréas est rigoureusement totale. Il suffit d'un faible résidu de la glande pour permettre la conservation, à un certain degré, de la fonction zoamylique, même chez un animal épuisé par la cachexie ».

PFLÜGER [32] conclut d'une façon opposée (p.452) « que même dans les cas graves du diabète, il y a encore une active formation de glycogène dans le foie » ; mais cette interprétation tient à ce que l'auteur n'a pas distingué suffisamment les cas se rapportant à des dépancréatations partielles ou totales. Si l'on étudie de près ses expériences, on constate que le chien totalement dépancréaté N° 12 avait un foie contenant 0,0259 gr. de glycogène au 18^{ème} jour de jeûne (p. 479) et le foie du chien N° 14 en possédait une quantité qui « était nulle » (p. 478) après trois semaines de jeûne.

E. W. CRUICKSHANK [15] (p.1) dépancréate totalement des chiens selon la méthode de E. HÉDON ; puis nourrit ses animaux pendant les jours consécutifs à l'opération avec du lait et ensuite avec de la viande de cheval et du pancréas cru. L'auteur donne les résultats suivants :

N° de l'animal		Glycogène dans le foie p.100
4	diabétique depuis 2 jours	0,05 — 0,025
5	— — 36 heures	0,266 — 0,288
6	— — 2 jours	0,025 — 0,037
8	— — 3 jours	0,040

Dans ces expériences le foie était prélevé 30' à 45' après le début de l'anesthésie.

S. G. MAJOR et F.C. MANN [28] (p. 409) dont les expériences seront rapportées par la suite avec plus de détails trouvent également la disparition du glycogène hépatique chez le chien dépancréaté, traité par l'insuline, dont la dernière injection remonte au 5^{me} jour avant l'expérience. Voici leurs résultats :

Expér.	p.100 de glycogène,	Expér.	p 100 de glycogène
I	0,093	XI	0,123
II	0,245	XII	0,136
V	0,204	XIII	0,086
VII	0,086	XIV	0,201
X	0,04	XV	0,096

R.C. BODO, F. Co TUI et L.FARBER [7] (p. 18) constatent que chez les animaux dépancrétés à jeûn depuis 48 heures, le foie ne contient pas de glycogène ou très peu : 0,17 et 0,18 p. 100 chez deux chiens de 15 kgs.

R.C. BODO et I. NEURWITH [6] (p. 14) chez deux chiens N° 18 et N° 19 dépancrétés depuis 48 heures trouvent de minimes traces de glycogène dans le foie : 0,07 à 0,09 p. 100.

Donc le fait constant qui se dégage des travaux précédents est le suivant : disparition presque totale du glycogène hépatique (de 0 à 0,2 p. 100) chez le chien totalement dépancréaté depuis un temps suffisant (deux à cinq jours) ou, dans le cas où il s'agit d'animaux traités par l'insuline pendant la période post-opératoire, quand la dernière injection d'insuline remonte à 5 jours. Mais certains auteurs n'admettent pas la constance de cette disparition.

F. RATHERY et R.KOURILSKY [34] ont étudié la teneur du foie en glycogène chez 15 chiens dépancrétés depuis 7 à 8 jours, soumis pendant un certain temps à un régime constant (non précisé) et qui recevaient 10 unités d'insuline le soir de l'opération et 30 unités en trois fois les jours suivants ; ces injections étaient suspendues la veille du jour où l'on faisait les prélève-

ments de foie chez une moitié des animaux et continuées chez l'autre. Dans dix cas le taux de glycogène hépatique était inférieur à 0,3 p. 100 ; dans 5 cas les taux de 2,056 % ; 3,607 % ; 0,515 % ; 0,905 % ; 1,27 % furent trouvés dans le tissu frais. (tableaux p. 78 et 80). Et RATHERY conclut : certains chiens « conservent leur glycogène, tandis que d'autres le perdent immédiatement sans que l'on puisse soupçonner la raison de ces anomalies ».

Pour ce qui concerne le glycogène musculaire, il est abaissé mais de façon peu considérable (0,579 % ; 0,663 % ; 0,341 % ; 0,269 % ; 0,780 % ; 0,551¹/₂ %).

Les auteurs se sont demandés si les taux élevés de glycogène hépatique, relevaient de la quantité d'insuline injectée, ou du temps qui séparait la dernière injection des prises d'échantillons de tissu. Pour essayer de résoudre la question « deux chiens de 17 à 19 kgs dépancrétés depuis 7 jours, ont été traités exactement de la même façon par la même dose d'insuline, les jours précédant l'expérience finale : chez un le glycogène était de 0,087 p. 100, chez l'autre de 0,90 p. 100 » (p. 81) ; d'autre part, parmi les 15 chiens préalablement étudiés, ceux qui reçurent de l'insuline la veille eurent un taux de glycogène hépatique qui relativement, ne présentait pas de différences notables avec ceux qui n'en avaient pas reçu. Nous discuterons plus loin l'interprétation de ces résultats.

b) Le glycogène hépatique et musculaire des chiens dépancrétés soumis à une alimentation hydrocarbonée ou à des injections de sucre

Le pouvoir de mettre du glycogène en réserve est-il complètement perdu après dépancréation ou peut-on constater qu'il persiste à quelque degré dans certaines conditions expérimentales ?

MINKOWSKI [30] constate que les foies des chiens dépancrétés nourris avec du lévulose contenaient de 0,7 p. 100 à 8,14 p.

100 de glycogène, alors que les taux de glycogène hépatique étaient de 0 à 0,21 p. 100 chez ceux qui avaient reçu du glucose. Le lévulose augmentait aussi le glycogène musculaire.

E. W. CRUICKSHANK [15] (p.1) nourrit ses chiens diabétiques depuis 3 à 4 jours par sonde stomacale avec du dextrose et du lévulose et ne peut confirmer les expériences de MINKOWSKI ; il trouve en effet des taux de glycogène hépatique inférieurs à 0,057 p. 100 après ingestion de lévulose, et dans un seul cas 0,53 p.100. Mais ses chiens avaient déjà servi à effectuer une préparation cardio-pulmonaire ; la circulation intra-hépatique était arrêtée depuis 20' au moment du prélèvement, et par conséquent on doit enregistrer ces résultats avec beaucoup de réserve.

N. PAULESCO [31] dépancréate 11 chiens à jeûn depuis 3 jours et prélève à ce moment-là un lobe de foie pour y doser le glycogène. Ensuite les animaux sont nourris avec divers sucres pendant 40 heures ; puis, dernier prélèvement de foie (25 gr.), de muscles, et de myocarde pour doser le glycogène. Avec le lévulose, un foie qui ne contenait pas primitivement de glycogène, en contient des traces à l'autopsie ; les muscles en renferment 0,296 p. 100. Avec le saccharose, le taux de glycogène hépatique est passé de 0 à 2,985 p. 100 ; les muscles en renferment 0,148 p. 100.

MACLEOD J.J.R. [27] (p. 101) administre du sucre de canne pendant les 3 derniers jours de la vie, à un chien dépancréaté sept jours auparavant et dose 1,23 p.100 de glycogène dans le foie ; alors qu'un autre animal traité de la même façon, dépancréaté depuis 11 jours, ne possédait que 0,046 p. 100 de glycogène dans son foie. En aucun cas l'administration de glucose n'amena un dépôt significatif de glycogène dans le foie. (voir tableau VII, p. 102).

BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD et NOBLE (cités par BEST C.H. dans *The Lancet* 1934 p. 1216-1221) trouvèrent également 1,3 p. 100 de glycogène dans le foie d'un chien à qui on avait donné de grandes quantités de saccharose.

R.C. BODO, F. Co TUI et L. FARBER [7] (p.18) utilisèrent des chiens dépancréatés depuis 48 heures ou traités depuis un certain temps par des injections d'insuline que l'on supprimait 48 heures avant l'expérience. Les animaux étaient anesthésiés avec morphine-chloralose ; on faisait alors un prélèvement de foie, puis du glucose était injecté au rythme de 120 cc. par heure d'une solution à 10 p.100. En 7 heures le glycogène hépatique s'éleva respectivement chez 2 chiens de 0,17 et 0,18 p.100 à 1,06 et 0,97 p. 100 ; cette augmentation fut particulièrement nette, lorsque la glycémie s'éleva à 8 et 11 p. 100. Chez quatre chiens traités de la même façon et qui en outre avaient reçu pendant les 48 heures après la pancréatectomie par voie sous-cutanée 300 cm³ d'une solution de dextrose à 6 p. 100, 2 fois par jour, on dosa dans les fragments de foie prélevés sous anesthésie locale ou avec chloralose, des taux de glycogène de 0,90 - 0,73 - 0,58 - 0,97 p. 100.

Les auteurs essayèrent alors de démontrer la nécessité d'un certain taux de glucose dans le sang (entre 8 p. 1.000 et 11 p. 1.000) pour que le foie se charge en glycogène. Pour cela, ils injectèrent 500 cm³ d'une solution à 10 p. 100 de glucose en 30 minutes, les vaisseaux du rein étant préalablement liés. La glycémie ne s'éleva qu'à 7 p. 1000 et rien de démonstratif ne put être enregistré.

S.G. MAJOR et F.C. MANN [28] précisent ainsi les conditions qui furent réalisées dans leurs expériences : 1° Le pancréas était complètement enlevé. 2° L'animal était traité par l'insuline jusqu'à ce qu'il soit en bon état de santé. 3° L'insuline était supprimée 5 jours avant le début de l'expérience car, après un tel délai les animaux n'ont pas de quantité significative d'insuline dans leur organisme. 4° Avant chaque expérience, un rapport D/N indiquait que la pancréatectomie était totale, et que l'animal était en complet diabète. A ce moment là, on faisait un prélèvement de foie puis on injectait pendant 10 à 12 heures une solution de glucose (1,5 gr. par kg de poids corporel, par voie intra-veineuse). Sur 15 animaux, le glycogène diminua dans 5

cas ; augmenta légèrement chez un animal ; mais une augmentation très appréciable fut obtenue chez 9 chiens, notamment dans l'expérience N° 6 où le glycogène hépatique passa de 0,14 p. 100 à 1,07 p.100. Le glycogène musculaire s'abaisse chez 8 animaux ; il fût légèrement mais pas très nettement élevé dans un cas ; il augmenta dans 5 autres.

V. VENDÉG [38] soumet des animaux dépancréatés extemporanément (après un premier prélèvement de foie et de muscle, sous anesthésie au Pernokton) à des injections de glucose (1 cm³ par kg. de poids d'une solution à 40 p. 100) et constate que le glycogène hépatique et musculaire s'élève à un taux aussi haut que chez les animaux à jeûn, mais seulement quand le contenu initial en glycogène est bas. Le fructose et le glucose, paraissent donc utilisables par l'organisme diabétique, pour former du glycogène hépatique, au moins dans certaines conditions expérimentales.

Cependant J. L. BOLLMANN et F. C. MANN [8] prétendent que cette utilisation apparente n'est que transitoire. Leurs chiens dépancréatés furent nourris avec un régime composé de 150 gr. de viande, 50 gr. de pancréas, 50 gr. de craker meal (biscuit farineux ?) et 200 cm³ de lait par jour. Ils reçurent 6 unités d'insuline chaque jour ; dans ces conditions l'excrétion quotidienne de glucose varia entre 2 et 25 gr. Si l'on ajoutait 50 gr. de glucose au régime de base, l'excrétion supplémentaire s'élevait environ à 50 gr. ; des résultats semblables furent obtenus avec le galactose, l'empois de farine de blé, (si l'on tenait compte de l'empois qui n'était pas hydrolysé dans les fèces). Le fructose parut être partiellement utilisé pendant plusieurs jours dans ces conditions, l'ingestion de 50 gr. de fructose, provoquant une excrétion supplémentaire de 20 gr. de glucose. Mais cette utilisation ne dura que quelques jours, et la quantité totale du sucre ajoutée au régime, apparut alors dans l'urine. D'après les auteurs le sucrose (saccharose) et l'insuline auraient des effets semblables à ceux du fructose.

De toutes façons, l'accumulation de glycogène hépatique

chez le chien dépancréaté soumis à des injections de divers sucres ou à une alimentation hydrocarbonée n'est pas négligeable puisque dans la majorité des cas, elle oscille autour de 1 p. 100. Mais examinons maintenant les effets de l'insuline chez les animaux placés dans les conditions expérimentales précédentes.

c) Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien dépancréaté recevant en même temps du glucose ou de la nourriture

BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., HEPBURN J., MACLEOD J. J. R, et NOBLE E. C. [3] publièrent le fait suivant : sous l'action de l'insuline et du sucre, du glycogène hépatique s'accumule dans le foie du chien dépancréaté, jusqu'à un taux pouvant atteindre 12 p. 100.

COLLIP, dans sa première observation (cité par MACLEOD J. J. R. dans « Carbohydrate metabolism and insulin » p. 102) obtint chez un chien dépancréaté recevant en même temps du glucose et de l'insuline, un taux de glycogène si élevé qu'il fut difficile de le déterminer avec précision mais qui était certainement supérieur à 20 p. 100. Dans le tableau VII de la page 102 (ibid) MACLEOD donne les taux de glycogène hépatique (jusqu'à 12,58 p. 100) obtenus en administrant de l'insuline et de grandes quantités de sucre chez des chiens dépancréatés depuis 3 à 7 jours pendant des périodes variant entre 1 et 5 jours.

Rodo R. C. et NEURWITH I. [6] sur des chiens anesthésiés avec morphine-chloralose, virent que, comme conséquence immédiate de la pancréatectomie, une chute de glycogène se produisait (Expérience 15 : chien de 16 kg, 200 ; le glycogène hépatique passe en 6 heures de 5,72 à 0,81 p. 100). Cette chute ne pouvait être empêchée par l'injection intraveineuse d'une solution sucrée au taux de 120 cm³ d'une solution à 10 p. 100 de dextrose per heure (expérience 16 : chien de 13 kg, 700 le glycogène passe en 6 heures de 3,51 à 1,67 p. 100) ou par l'injec-

tion simultanée intraveineuse de la même solution de glucose et d'insuline cristallisée, au taux de 4 unités par heure dans 10 cc. de solution saline (Expér. 17 : chien de 17 kg, 300 ; le glycogène hépatique tombe en 6 heures de 3,78 à 2,01 p. 100).

Par contre chez les chiens dépancréatés depuis 48 heures ou depuis un temps plus long mais traités ensuite par l'insuline jusqu'à l'avant-veille de l'expérience, le taux du glycogène hépatique primitivement bas 0,07 et 0,09 p. 100 s'élève, si on administre simultanément du glucose et de l'insuline (même taux, mêmes doses) respectivement à 1,26 et 3,31 p. 100 en 6 heures. Enfin si le chien dépancréaté depuis 48 heures reçoit pendant ce temps du sucre et de l'insuline, jusqu'au moment de l'expérience, le taux du glycogène dans le foie est semblable à celui qui existe chez un animal normal : 2,98 p. 100 (Exper : 20) ; si à ce moment là on injecte du glucose et de l'insuline (mêmes conditions) on voit en 6 heures le taux du glycogène hépatique s'élever jusqu'à 4,46 p. 100.

BODO R. C. TUI F. Co. et FARBER L. [7] confirment ces expériences. Chez un chien de 10 kg, 400 (Expér : 4) dépancréaté depuis 48 heures et placé dans les mêmes conditions expérimentales que celles qui ont été précédemment exposées, le glycogène hépatique s'éleva de 0,45 à 3,59 p. 100.

Voyons à présent ce que devient le glycogène musculaire, chez le chien dépancréaté soumis à des injections de glucose et d'insuline.

V. G. FOGLIA et R. FERNANDEZ [17] ont montré que chez les chiens chloralosés, récemment dépancréatés l'injection intraveineuse de 2 gr. de glucose par kg. de poids produit quelquefois une élévation du glycogène musculaire, qui ne se produit pas chez l'animal dépancréaté depuis 5 à 24 heures ; l'insuline ou la greffe du pancréas au cou, permettent l'augmentation du glycogène chez les chiens dépancréatés depuis 24 heures ; et les auteurs concluent que « le pancréas par sa sécrétion d'insuline, et sans influence nerveuse, est nécessaire pour la

fixation normale du glucose sous la forme de glycogène musculaire ».

Tous les auteurs précédemment cités admettent donc que l'insuline injectée en même temps que du glucose produit chez le chien dépancraté, une élévation nette, constante, du glycogène hépatique et musculaire. Seules les expériences de RATHERY et de ses collaborateurs sont en opposition avec ces faits.

F. RATHERY, S. GIBERT, et Yv. LAURENT [35] rapportent que dans une première série d'expériences, les chiens étaient dépancratés, et en même temps on faisait un prélèvement de foie ; ils étaient gardés à jeûn le lendemain de l'opération, mais recevaient de l'insuline le surlendemain et les jours suivants, on leur donnait une alimentation surtout féculente, et on leur injectait quotidiennement à 3 reprises 10 unités cliniques d'insuline. Au bout de 4 à 5 jours, l'animal était remis au jeûne mais recevait de l'insuline ; 17 à 18 heures après la dernière injection on prélevait un morceau de foie pour étudier « l'effet tardif » de l'hormone pancréatique sur le glycogène hépatique, puis on injectait une nouvelle dose d'insuline et au bout de 3 à 5 heures, on reprenait du foie, ce qui permettait de se rendre compte de « l'effet précoce ».

Les auteurs concluent que l'insuline administrée pendant plusieurs jours à des chiens dépancratés, sous forme d'injections multiples quotidiennes et en excluant tout effet précoce n'a que « peu d'action sur le taux de glycogène hépatique qui reste en réalité assez bas, toujours inférieur au taux où il se trouvait avant la dépancréatation (sauf dans un cas) » (p. 508). Le résultat de l'effet précoce est tantôt une augmentation, tantôt une diminution, tantôt on ne constate aucun effet (512). Les mêmes auteurs (ibid p. 517) ont étudié les effets « précoce » ou « tardif » de l'insuline (10 unités deux fois par jour) combinée à l'ingestion de glucose (40 gr. par jour). Dans 11 cas sur 12 ils constatèrent une chute du glycogène hépatique et une fois une action nulle.

Malgré les résultats négatifs de ces expérimentateurs, il

semble que l'on doive admettre, que l'insuline combinée à des injections de glucose, élève le taux de glycogène hépatique. Mais comme le glucose seul suffit à produire un tel résultat, il est bon de se demander quelle est la part qui revient à l'insuline, et quelle est celle qui revient aux injections de glucose ou à l'alimentation.

Autrement dit : l'insuline agit-elle sur la fonction glycogénique de l'animal dépancréaté à jeûn, et si oui, dans quel sens.

d) Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien dépancréaté à jeûn

E. HÉDON [22] rapporte l'observation d'un chien de 6 kg. déjà maigre, ayant subi l'ablation du pancréas avec greffe, qui fut rendu diabétique par extirpation du greffon et à partir de ce moment là laissé à jeûn, ne recevant que de l'eau. Le 5^{ème} jour (poids 4 kg. 300) l'animal reçut 10 unités cliniques d'insuline par voie sous-cutanée. Au bout de 6 heures, crise convulsive, glycémie 0 gr. 20 p. 1.000. L'animal fut sacrifié par section bulbaire. Le foie (240 gr.) prélevé aussitôt, contenait 0,63 p. 100 de glycogène soit 1,51 gr. pour tout l'organe.

Le même auteur [23] (p. 41) confirme l'expérience précédente, et montre que « même lorsque l'animal est soumis à l'inanition complète, la cellule hépatique, récupère cette fonction zoamylique sous l'action de l'insuline ». Un chien de 10 kg, en mauvais état de nutrition, fut dépancréaté en un seul temps après 2 jours de jeûne. Cinq jours après l'opération, étant maintenu à jeûn, il reçut vingt unités d'insuline (Iloglandol) et fut sacrifié sept heures plus tard ; la glycémie étant tombée à 0 gr. 7 p. 1.000. Son foie contenait 0,617 p. 100 de glycogène — Une chienne de 11 kg subit après une même période de jeûne la pancréatectomie totale en un temps. Laisse à jeun l'animal excrète 98 gr. de sucre en 5 jours; le 6^{ème} jour on réfrène le diabète par deux injections d'insuline; le 7^{ème} jour deux

nouvelles injections dans la journée et l'animal est sacrifié le soir, sa glycémie étant tombée à 0 gr. 8 p. 1.000. Le foie (350 gr.) contient 2,5 p. 100 de glycogène.

CORI (cité d'après MACLEOD, « Carbohydrate metabolism and insulin » p. 102) a fait deux expériences du même type. Il prélève chez deux chiens, au moment de la pancréatectomie, des morceaux de foie, pour dosage de glycogène ; les animaux sont ensuite laissés à jeûn pendant quatre jours, mais les deux derniers jours ils reçoivent de l'insuline. Les pourcentages de glycogène au moment de l'opération furent respectivement 0,067 et 0,072 p. 100 et après quatre jours 2,82 et 1,87 p. 100.

E. FRANK, M. NOTHMANN et E. HARTMANN [18] (p. 44) donnent le protocole d'expérience d'un chien dépancraté à jeun depuis quatre jours. Au 5^{ème} jour l'animal reçoit deux injections de 15 unités d'insuline le matin et à midi ; à 20 heures on sacrifie l'animal, son foie contient 1,42 p. 100 de glycogène.

HÉDON L. et LOUBATIÈRES A. L. [24] utilisent un chien totalement dépancraté et traité par l'insuline jusqu'à guérison opératoire complète ; 37 jours après l'intervention on cesse le traitement par l'insuline ; le rapport D/N s'établit aux environs de 2,8. Il s'agit donc d'une extirpation complète du pancréas. On reprend le traitement avec une insuline commerciale pendant 10 jours, puis on continue le traitement les 11 jours suivants avec une insuline débarrassée de vagotonine préparée par le laboratoire de M. SANTENOISE. A ce moment là on supprime les injections ; le diabète s'installe et au bout de 4 jours le rapport D/N est à 2,8. Le poids de l'animal est 4 kg. 510 ; on peut admettre que le foie est à ce moment pratiquement dépouillé de glycogène. On injecte alors, à 11 h. 50, 40 unités d'insuline sans vagotonine par voie sous-cutanée, puis 20 unités supplémentaires à 15 h. 20'. A 20 h. 15' petite crise convulsive, glycémie tombée à 0 gr. 25 p. 1.000 ; l'animal est sacrifié par injection intracardiaque de chloroforme. Son foie contient 1,63 p. 100 de glycogène, soit 3 gr. 03 pour l'ensemble de l'organe.

Par conséquent chez le chien dépancréaté à jeun, l'insuline produit un enrichissement du foie en glycogène et cela d'une façon constante d'après les expériences des auteurs précédents.

F. RATHERY et R. KOURILSKY [34] (p. 73) ont constaté, eux aussi, chez certains chiens dépancréatés à jeun, l'élévation du glycogène hépatique après injection d'insuline mais leurs résultats n'ont pas été constants. Ils utilisaient des chiens dépancréatés et traités par l'insuline depuis un certain temps ; les injections d'hormone furent supprimées la veille de l'expérience chez la moitié des animaux ; chez l'autre, elles furent continuées. Le jour de l'opération on ne faisait qu'une seule injection d'insuline au moment de l'expérience. Les chiens étaient anesthésiés au chloralose ; on faisait alors un prélèvement de foie par la méthode des lobectomies successives ou par celle de la pince à demeure ; puis de l'insuline était injectée ; on dosait à plusieurs reprises les glycémies, le glycogène hépatique et musculaire, et un dernier prélèvement clôturait l'expérience. Sur 14 chiens le glycogène augmenta dans 7 cas ; s'abaissa dans 6 ; dans un cas, il augmenta au début de l'expérience, pour s'abaisser ensuite. Ces variations « immédiates » seraient d'après RATHERY en rapport avec la teneur antérieure du foie en glycogène « le taux s'élevant lorsque le glycogène est primitivement bas et s'abaissant lorsqu'il est initialement élevé... bien que le phénomène ne soit pas d'une constance absolue ».

Le glycogène musculaire pendant les expériences était relativement stable et ne subissait qu'une légère diminution de 25 p. 100 sous l'effet de l'insuline.

Et RATHERY, constatant l'indépendance évidente entre le comportement du glycogène et celui des glycémies, conclut qu'il s'agit de phénomènes simultanés, concomitants, mais qui ne peuvent s'expliquer l'un par l'autre.

B. — DISCUSSION DE CES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

a) Le glycogène hépatique chez les chiens totalement dépancréatisés :

Des travaux que nous venons d'analyser se dégagent nettement la notion que la réserve de glycogène hépatique disparaît rapidement chez le chien totalement dépancréaté. Cependant, RATHERY et ses collaborateurs considèrent que le phénomène n'est pas constant. Chez des chiens dépancréatisés traités, pendant quelque temps après avoir été opérés, par l'insuline, des quantités notables de glycogène peuvent persister, d'après eux, dans le foie, 24 à 48 heures après suppression de ce traitement. Ils interprètent le fait que, chez les animaux traités de façon identique, on peut trouver des taux de glycogène très variables, tantôt très faibles, tantôt assez élevés (jusqu'à 3 p. 100 et plus) comme indiquant que l'insuline n'a pas d'action directe sur la mise en réserve de cette substance.

Dans leur opinion, la cellule hépatique garderait le pouvoir d'accumuler une certaine quantité de glycogène sans la collaboration de la sécrétion interne du pancréas. C'est là selon nous une erreur d'interprétation. Nous croyons en effet qu'il faut, pour que la réserve de glycogène s'épuise après dépancréatation et cessation des injections d'insuline, un temps variable suivant les animaux, mais qui peut dans certains cas atteindre quatre et même cinq jours. Le diabète ne s'installe pas d'emblée, avec l'intensité constante qu'il présente à partir de ce délai. D'une part les effets de la dernière injection d'insuline se prolongent pendant une période que l'on peut estimer au moins à une douzaine d'heures et probablement davantage. D'autre part si l'on étudie le rapport D/N dans l'urine on constate que lorsque la glycosurie apparaît, la valeur de ce rapport croît rapidement et dépasse bientôt le chiffre classique de 2,8 bien que l'animal soit nourri uniquement de viande ou gardé totalement à jeûn ; pendant deux, trois et même quatre jours, il peut rester notablement au dessus de cette valeur et

il ne se fixe à 2,8 que par la suite. Le fait est considéré par MINIKOWSKI, E. HÉDON, MACLEOD, MAJOR et MANN, etc. comme le témoignage qu'une partie du sucre excrété provient du glycogène de réserve. Rien d'étonnant, si l'on admet cette hypothèse très vraisemblable, qu'une analyse du foie pendant cette période où le rapport D/N est élevé montre des pourcentages de glycogène encore notables. Si, par contre, 24 heures après la dernière injection d'insuline, RATHERY et ses collaborateurs ont trouvé chez certains de leurs animaux des taux de glycogène très faibles, cela peut s'expliquer par un état de nutrition défectueux dans la période antérieure à l'expérience.

En somme, nous croyons que les contradictions disparaîtraient, si l'on prenait soin de définir très étroitement les conditions dans lesquelles l'animal a été maintenu pendant plusieurs jours avant, et celles dans lesquelles il se trouve au moment où l'on prélève un morceau de foie pour y doser le glycogène.

Parmi les auteurs que nous avons cités, MAJOR et MANN sont ceux qui ont le mieux précisé les-circonstances dans lesquelles ils ont expérimenté et nous avons vu que les taux de glycogène qu'ils ont trouvés sont très faibles.

b) Les variations du glycogène hépatique sous l'influence de l'insuline et des injections de glucose chez les chiens totalement dépancréatés.

RATHERY et ses collaborateurs trouvent des variations du glycogène hépatique, dans le sens d'une diminution (11 fois sur 12) lorsqu'ils étudient l'action « précoce » ou « tardive » de l'insuline combinée à des injections de glucose. Comment expliquer ce résultat paradoxal, qui va à l'encontre des faits solidement établis par les physiologistes canadiens, dans leurs expériences sur les effets de l'hormone qu'ils venaient d'isoler.

RATHERY appelle « action tardive » les phénomènes constatés 17 à 18 heures après la dernière injection d'insuline : or,

nous savons qu'après un tel délai, l'action maxima de l'insuline a déjà cessé, puisque l'acmé d'activité se produit chez l'animal dépancréaté non anesthésié environ 4 à 5 heures après l'injection sous-cutanée, autant que l'on peut s'en rendre compte en suivant la glycémie. Après un plus long délai, il se peut que le foie cesse d'accumuler du glycogène et commence à se dépouiller de celui qu'il a mis en réserve, quand la glycémie commence à s'élever à nouveau.

Pour ce qui concerne l'« action précoce » (1 à 4 heures après l'injection sous-cutanée d'usuline et de glucose par ingestion) il nous est difficile de comprendre pourquoi RATHERY et ses collaborateurs sont encore en contradiction avec les faits généralement admis. Leur supposition que le taux antérieur du glycogène dans le foie conditionne les variations, dans un sens ou dans l'autre, se produisant sous l'influence de l'insuline, nous paraît peu satisfaisante, étant donné que chez les animaux dépancrétés traités par l'insuline et nourris d'hydrates de carbone, COLLIP a pu constater des accumulations de glycogène supérieures à 20 p. 100. En face de ce fait positif, des faits négatifs ne peuvent-ils pas être légitimement expliqués par quelque condition expérimentale défavorable (anesthésie, choc opératoire, ou quelque autre facteur qu'il nous est impossible de préciser) ?

De cette discussion nous pensons pouvoir dégager les conclusions suivantes :

Chez le chien dépancraté totalement depuis cinq jours, ou soumis à un traitement par l'insuline, pendant la période consécutive à la pancréatectomie, la dernière injection remontant à cinq jours :

1° On observe une disparition presque complète du glycogène hépatique (0 à 0, 2 p. 100 dosé sur le tissu frais) et une diminution du glycogène musculaire.

2° Il peut s'accumuler dans le foie, des quantités notables de glycogène (jusqu'à 1 p. 100 du tissu frais), si l'on adminis-

tre à l'animal des doses massives de glucose et surtout de fructose.

3° On peut également mettre en évidence une grosse accumulation de glycogène dans le foie, si l'animal reçoit en même temps du glucose et de l'insuline (jusqu'à 20 p. 100 du tissu frais).

4° Un dépôt considérable de glycogène dans le foie (jusqu'à 2,8 p. 100) est encore possible, sous l'influence de l'insuline seule, même chez l'animal à jeun.

Nous préciserons dans nos recherches, quelles sont les conditions expérimentales qui doivent être réalisées pour obtenir ces résultats d'une façon régulière.

C. — RECHERCHES PERSONNELLES

1°) *Méthodes et technique.*

Les prélèvements au bistouri électrique :

La méthode que nous avons employée a déjà fait l'objet d'une communication de CRISTOL, L. HÉDON, LOUBATIÈRES et MONNIER à la Société de biologie (12). Elle consiste à pratiquer des prélèvements de foie chez le chien à l'aide du bistouri électrique.

La cavité abdominale étant ouverte grâce à une incision médiane, nous attirons délicatement entre deux compresses un lobe de foie (généralement le lobe moyen gauche ou le lobe carré). Nous y découpons alors, avec une anse de platine ou d'acier de 8 mm. de diamètre, des lanières de trois centimètres de long environ, qui pèsent en moyenne 450 mg.

L'hémostase est presque toujours obtenue d'emblée, et un réglage correct de la fréquence et de l'intensité du courant donne ce résultat sans que la zone nécrosée fausse les résultats des dosages. Parfois, quand un vaisseau plus important a été ouvert, nous appliquons sur le point qui saigne une électrode en forme de boule, en modifiant le réglage de l'appareil pour

obtenir la coagulation en profondeur. Puis après avoir vérifié qu'il n'y a pas d'hémorragie, l'abdomen est refermé jusqu'au prélèvement suivant :

Les morceaux de foie excisés sont immédiatement pesés et fixés. Nous insistons sur la nécessité d'opérer rapidement. Cela nous est possible, grâce à l'emploi d'une balance de torsion qui permet de faire une pesée exacte à 1 mg. près en quelques secondes ; le fragment pesé est plongé dans de la potasse ; le tout est aussitôt porté à l'ébullition pendant 2 heures. Nous nous sommes imposé la règle de prélever deux fragments côte à côte, pour chaque évaluation de glycogène ; la moyenne de deux dosages donnant le résultat.

Les fragments de muscle excisés sont prélevés également au bistouri électrique, mais en utilisant cette fois-ci comme électrode une fine tige d'acier. Le muscle, (en général le droit interne de la cuisse) est débarrassé de son aponévrose d'enveloppe et on excise un morceau de 4 à 500 mg. que l'on traite de la même manière que les fragments de foie.

La méthode de dosage du glycoqène est celle qui a été employée par M. CHAIGNE [10] pour doser le glycogène hépatique des invertébrés ; elle est basée sur la méthode de Pflüger et évite toute perte de glycogène au cours des manipulations par l'emploi de flacons centrifugeurs auxquels peuvent s'adapter par des ajutages rodés de longs tubes servant de réfrigérants pour empêcher l'évaporation pendant l'ébullition et l'attaque potassique du tissu. Le glycogène est précipité, lavé à l'alcool et à l'éther puis hydrolysé dans le même flacon. M. CHAIGNE dosait le glucose du liquide d'hydrolyse par la méthode de BERTRAND modifiée par MICHAELIS ; nous avons préféré utiliser la microméthode de HAGEDORN JENSEN, étant donné les très faibles quantités de glycogène auxquelles nous pouvions avoir à faire dans certaines conditions expérimentales. La précision de cette méthode entre des mains exercées est au moins égale à celle des macro-méthodes. Suivant la concentration du sucre

dans le liquide d'hydrolyse, nous dosons, sur une partie aliquote du volume total ($1/20$ de cm^3 à 1 cm^3 de liquide). On remonte du poids de glucose obtenu au poids de glycogène, en multipliant le premier chiffre par le coefficient 0,927.

Que peut-on attendre d'une telle méthode ? : Nous avons donné dans une communication à la Société de Biologie [25] une étude portant sur des bouillies homogènes de tissu hépatique provenant de foies de souris, de lapins et de chiens. Les résultats sont d'autant meilleurs que la teneur en glycogène est plus élevée (si l'on tient compte de la plus ou moins grande facilité, variable d'ailleurs avec les animaux, avec laquelle on peut constituer cette purée d'organe homogène). C'est ainsi que par exemple, une teneur en glycogène de 0,6 p. 100, permet d'obtenir une précision de l'ordre de 5 à 6 p. 100, un taux de 2,7 p. 100, une précision de 1 à 1,8 p. 100 pour le foie de lapin ; une teneur de 2,69 p. 100, une précision de 3 p. 100 pour le foie de chien.

Lorsque des fragments de tissus d'aussi petite dimension sont prélevés au bistouri électrique, on peut craindre que la zone nécrosée ne vienne fausser, au moins dans une certaine mesure, les résultats des dosages.

Cette objection, qui nous a été venue à l'esprit dès le début de nos recherches, nous a été faite par RATHERY [13]. Mais nous savions par des examens histologiques pratiqués notamment par E. GRYNFELT, que cette zone est étonnamment mince quand le bistouri électrique est convenablement réglé : une ou deux assises cellulaires seulement étant lésées au dessous d'une croûte coagulée dont l'épaisseur ne dépasse pas le diamètre d'un globule rouge.

Cependant un contrôle était nécessaire par une série de dosages comparatifs de glycogène, sur des fragments prélevés les uns aussitôt après les autres alternativement au bistouri ordinaire et au bistouri électrique, et fixés au même instant pour éviter toute erreur due à la glycogénolyse.

En conséquence, nous avons pris un lapin bien nourri

de carottes, les jours précédant l'expérience. Le lapin aussitôt tué, son foie était placé sur la plaque du bistouri électrique réglé de la même façon que pour nos expériences sur l'animal vivant. Nous avons découpé, 8 languettes de tissu, les quatre excisées au bistouri ordinaire alternant avec les quatre prélevées au bistouri électrique; toutes de la même longueur, d'épaisseur voisine et ayant, à quelques mgr. près, le même poids que les languettes prélevées dans nos expériences sur les chiens. Les 8 fragments aussitôt pesés ont été fixés en même temps; ils ont subi les mêmes manipulations chimiques, et ont été dosés avec la même méthode. Voici le résultat des dosages :

<i>Bistouri ordinaire</i>		<i>Bistouri Electrique</i>	
Poids en mg. de tissu hépatique	Glycogène p. 100	Poids en mg. de tissu hépatique	Glycogène p. 100
462,5	9,42	466,5	9,83
430,0	9,32	467,5	9,02
468,5	8,73	462,5	8,72
431,5	10,52	440,5	9,26
Moyenne 448,0	9,49	461,7	9,19

Ils montrent une teneur en glycogène plus basse de 3 p. 100 dans les prélèvements faits au bistouri électrique par rapport à ceux qui ont été effectués au bistouri ordinaire. Cette cause d'erreur est tout à fait négligeable, car les variations de la teneur du foie en glycogène qui se produisent dans nos expériences sont considérables.

Mais la répartition du glycogène dans un lobe hépatique aussi grand que celui d'un chien de 20 kg. par exemple, est-elle uniforme ?

Certainement non, et il importait de connaître les écarts qui peuvent se produire pour des fragments aussi petits que ceux que nous soumettions aux dosages. Nous avons fait plusieurs prélèvements, ça et là, soit sur la face supérieure, soit sur la face inférieure, et nous avons trouvé chez un chien de 25 kg, anesthésié avec morphine-numal les pourcentages suivants :

Chien normal N° 8 : (Lobe gauche du foie).

Glycogène p. 100 de tissu frais		Variations p. 100
Face supérieure	1 ^{er} fragment : 2,402 2 ^{me} fragment : 2,30	+ 6,09 — 1,592
Face inférieure.....	2,03	— 7,68
moyenne 2,26		

Soit des variations en plus ou en moins de 6 à 7 p. 100.

Les variations en plus ou en moins se font-elles avec la même intensité et au même degré dans tous les lobes ?

Pour démontrer le fait nous avons utilisé un chien (N° 10) de 16 kg, 400, à jeûn depuis 24 heures. L'animal reçoit à 8 h. 35, un tiers de ctgr. par kg. de poids de chlorhydrate de morphine par voie sous-cutanée. Une heure après sa glycémie est à 0 gr 94 p. 1000 ; à ce moment là on injecte par voie intra-veineuse un tiers de cm³ par kg. de poids de Numal ; l'anesthésie est immédiate.

A 10 h. 40 on fait un premier prélèvement de foie, sur trois lobes différents ; puis on referme la cavité abdominale, et on réchauffe l'animal. A 11 h. 45' glycémie 0 gr. 99 p. 1000. A 12 heures on injecte par voie sous-cutanée 150 unités d'insuline débarrassée de vagotonine. A 17 heures la glycémie est à 0,42 p. 1000. On effectue un deuxième prélèvement de foie sur les trois mêmes lobes. Résultats :

<i>Prélèvements avant insuline</i>		<i>Prélèvements après insuline</i>	
Glycogène p. 100 de tissu frais		Glycogène p. 100 de tissu frais	
— Lobe moyen gauche		— Lobe moyen gauche	
1 ^{er} morceau : 2,62	moy.: 2,54	1 ^{er} morceau : 1,58	moy.: 1,625
2 ^{me} morceau : 2,46		2 ^{me} morceau : 1,67	
— Lobe gauche		— Lobe gauche	
1 ^{er} morceau : 2,48	moy.: 2,39	1 ^{er} morceau : 1,84	moy.: 1,80
2 ^{me} morceau : 2,30		2 ^{me} morceau : 1,76	
— Lobe moyen droit		— Lobe moyen droit	
1 ^{er} morceau : 2,59	moy.: 2,54	1 ^{er} morceau : 1,85	moy.: 1,73
2 ^{me} morceau : 2,49		2 ^{me} morceau : 1,61	

Cette expérience montre tout d'abord que les variations du glycogène hépatique se font dans le même sens, et aux erreurs de dosage près au même degré dans tous les lobes ; que notre technique permet de suivre les variations et ceci fidèlement même si plusieurs doubles prélèvements sont faits dans la même journée. C'est ainsi que nous avons pu effectuer chez plusieurs chiens (chien dépancréaté N° 41 et chien normal N° 5), et sur le même lobe, jusqu'à 5 prélèvements de foie et ceci sans que la vascularisation de ce lobe paraisse compromise, car ses parties indemnes ont conservé le même aspect du commencement à la fin de l'expérience ; d'ailleurs les lobules voisins des zones prélevées ne paraissent pas altérés dans leur fonctionnement puisqu'ils sont capables d'accumuler, notamment chez le chien dépancréaté, de grandes quantités de glycogène sous l'influence de l'insuline.

Les prélèvements de sang : ont tous été faits durant l'expérience dans la veine jugulaire externe. On récoltait 1 cm³ de sang dans des tubes préalablement fluorés (0,2 cc. d'une sol. de NaF à 2 p. 100 dont on évaporait l'eau). Les dosages de sucre sanguin étaient effectués en série par la micro-méthode de Hagedorn Jensen qui est actuellement classique. Nous avons pu de cette façon suivre la glycémie dans ses moindres variations pendant des expériences qui se prolongeaient de 10 à 57 heures.

Les prélèvements d'urine : La glycosurie de chaque animal était évaluée grossièrement matin et soir à la liqueur de Fehling pendant les jours consécutifs à l'opération. Dès que l'on cessait l'insuline, toutes les urines émises par l'animal étaient conservées et mesurées. On y dosait le sucre par polarimétrie, l'urée par l'hypobromite, l'azote total par Micro-Kjeldahl. Nous avons ainsi la possibilité de calculer les rapports D/N et S/U qui nous renseignaient sur l'évolution du diabète.

2°) *Expériences*

Nos expériences sont de deux types :

Le chien étant *anesthésié* à l'aide de morphine et Numal, on étudiait les variations du glycogène hépatique et musculaire, avant et après injection de fortes doses d'insuline, pendant une période de courte durée.

Dans d'autres expériences, un prélèvement de foie et de muscle, était effectué aseptiquement, sous anesthésie à l'éther ; on refermait l'abdomen, puis on soumettait l'animal *réveillé* à de petites doses répétées, d'insuline seule, à des injections et ingestions de glucose seules ou combinées à l'insuline, et on faisait, entre chaque temps, des prélèvements aseptiques de tissu. Ce genre d'expérience s'est prolongé dans un cas pendant près de 60 heures.

Traitement et état des animaux, avant l'expérience proprement dite.

Tous nos animaux étaient au moment de l'expérience proprement dite, totalement dépancréatés depuis au moins trois semaines, et traités pendant cette période par des injections d'insuline (*) matin et soir. Ils étaient laissés à jeun pendant les 48 à 72 heures après l'opération, puis on augmentait progressivement le régime alimentaire qui finalement était constitué par de la viande ou du foie, du pancréas cru, du pain, du bouillon et quelques os. Après la chute de poids initiale consécutive à la pancréatectomie, les animaux reprenaient progressivement du poids jusqu'à stabilisation, grâce aux injections d'insuline qui les maintenaient aglycosuriques,

(*) Nous remercions la Maison Hoffmann-La Roche et le Laboratoire de l'Endopancrine, qui nous ont envoyé avec libéralité l'insuline utilisée dans nos expériences

et au régime que l'on ajustait le plus exactement possible aux besoins énergétiques de l'animal.

Plaie opératoire guérie, poids stabilisé, bon état général, telles étaient les conditions dans lesquelles se trouvaient tous nos animaux quand nous cessions les injections d'insuline. A partir de ce moment là, le pain était supprimé, et le régime était constitué par de la viande ou du foie, du pancréas cru et quelques os, jusqu'à 24 ou 48 heures avant l'expérience, moment à partir duquel le chien était laissé à jeun (sauf eau).

Dès cessation de l'insuline les rapports :

$$D/N \left(\frac{\text{glucose p. 1000}}{N \text{ p. 1000}} \right) \text{ et } S/U \left(\frac{\text{glucose p. 1000}}{\text{Urée p. 1000}} \right)$$

étaient contrôlés dans l'urine, et ce n'est que 4 à 5 jours après (sauf pour les chiens N° 44 et 45) c'est-à-dire lorsque le rapport D/N atteignait 2,8 que l'on commençait l'expérience proprement dite.

a) Plan d'une expérience proprement dite, sur le chien totalement dépancréaté à jeûn, anesthésié avec morphine - Numal et soumis à de fortes doses d'insuline.

Le chien était pesé à 8 heures du matin; on prenait du sang dans la jugulaire (1cm³) pour dosage de glycémie; puis on injectait par voie sous-cutanée 1/3 de cm³ par kg. de poids d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 p. 100; une heure après on injectait lentement dans la saphène 1/3 de cm³ de Numal par kg. de poids; on obtenait ainsi une anesthésie immédiate et sans aucune réaction de défense; 20' après on prenait à nouveau du sang, et l'on attachait l'animal en décubitus dorsal sur la table d'opération. On incisait à l'aide du bistouri électrique la paroi abdominale sur la ligne blanche. Un écarteur ouvrant largement la plaie, permettait de voir le lobe carré du foie, ou le plus souvent le lobe moyen gauche. Un aide le saisissait délicatement entre 2 compresses et présentait la face supérieure à l'opérateur qui découpait deux lan-

guettes de tissu pour dosage de glycogène. Dans aucun cas nous n'avons eu d'hémorragie importante ; si un suintement de sang persistait malgré le tamponnement de la surface d'excision, nous réalisions l'hémostase par diathermo-coagulation, puis nous refermions le ventre avec quelques points de suture. On incisait la peau sur la face interne de la cuisse droite ; on disséquait soigneusement l'aponévrose, puis on découpait 1 ou 2 morceaux de tissu de 450 mg. chacun sur le droit interne. Ensuite on réchauffait l'animal dans un thermostat à 25° environ.

Chez certains de nos animaux nous injections tout de suite après le prélèvement de fortes doses d'insuline purifiée, débarrassée de vagotonine (*) (50 à 100 unités par voie sous-cutanée (**)) puis nous en suivions les effets sur la glycémie chaque heure ou chaque deux heures. Cinq ou six heures après suivant les cas, nous faisons un second prélèvement de foie et de muscle, l'animal étant toujours sous l'effet de l'anesthésie. Puis on injectait à nouveau de l'insuline à fortes doses (50 à 100 unités par voie sous-cutanée) et l'on suivait son action sur la glycémie et sur le glycogène hépatique et musculaire, grâce à deux ou trois prélèvements supplémentaires de tissu séparés par quelques heures d'intervalle. L'expérience se terminait vers minuit ; le chien était tué par section bulbaire, et son foie était aussitôt pesé.

Chez d'autres animaux on attendait plusieurs heures (3 ou 4) pour faire un second prélèvement avant d'injecter l'in-

(*) préparée dans le Laboratoire de M. SANTENOISE que nous remercions de son obligeance. 1 mg. de cette insuline représentait environ 10 unités internationales. Nous en faisons une solution extemporanée : 1 mg. étant dissous dans 1 cm³ d'eau distillée.

(**) Il est à noter que de fortes doses d'insuline furent nécessaires pour amener chez l'animal anesthésié un abaissement notable de la glycémie, alors que chez l'animal éveillé, nous avons obtenu le même résultat en utilisant des doses beaucoup plus petites.

suline ce qui permettait de suivre l'effet de l'anesthésie seule.

Tous nos prélèvements de foie et de muscle, ont été effectués dans une même expérience sur le même lobe, et sur le même muscle. Le sang (1cm^3 chaque fois) fut obtenu par ponction de la veine jugulaire externe. Dans toutes nos expériences la température du chien a été soigneusement contrôlée et tout refroidissement évité. Les animaux n'ont jamais porté de muselière qui aurait pu altérer les mouvements respiratoires. D'autre part nous avons évité la déshydratation en introduisant de temps à autre de l'eau dans l'estomac par sonde œsophagienne.

Protocoles d'expériences

Chien N° 37 : () Poids 13 kg, 100, adulte jeune ; dépancraté totalement en un seul temps le 4-XI-1936 ; suites opératoires normales. Régime habituel ; glycosurie réfrénée par 15 unités d'Iloglandol matin et soir ; poids stabilisé à 11 Kg, 200 ; en bon état.*

29 XI-1936 dernière injection d'insuline à 12 heures.

30-XI-1936, 11 Kg, 220 ; suppression, du pain et du bouillon. 2-XII-1936 urines du matin $D/N = 3,69$; le chien est mis au jeûne après son repas du soir (17 h.) — 3-XII-1935 : $D/N = 2,7$ — 4-XII-1936 : *jour de l'expérience*. Poids : 9 kg. 550 ; de la suppression de l'insuline au premier prélèvement de tissu le chien a uriné 182 gr. 23 de glucose ; dans l'urine de la nuit $D/N = 2,39$.

10 h. 25' morphine ; 11 h. 20' Numal.

11 h. 45' 1^{er} prélèvement de foie ; 12 h. 1^{er} prélèvement de muscle.

12 h. 10' injection sous-cutanée de 30 unités d'Insuline débarrassée de la vagotonine.

14 h. 25' 2^{eme} prélèvement de foie ; 14 h. 30' 2^{eme} prélèvement de muscle.

16 h. 45' 3^{eme} prélèvement de foie ; 16 h. 50' 3^{eme} prélèvement de muscle.

Du premier prélèvement à la fin de l'expérience le chien a éli-

(*) Ce N° d'ordre correspond à celui qui a été adopté dans le laboratoire où nous travaillons, pour les chiens dépancratés servant à nos recherches sur le métabolisme intermédiaire.

miné 1 gr. 71 de glucose. La glycémie est passée de 3 gr.41 p. 1.000 au début de l'expérience à 3 gr. 56 p. 1.000 après morphine, enfin à 3 gr. 19 p. 1.000 avant les troisièmes prélèvements de foie et de muscle. Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe carré et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène p. 100 de tissu	frais.....	0	0	0,13
	sec.....	0	0	0,336
(*) Teneur en eau p. 100 du poids frais		58,24	54,38	61,42
<i>Prélèvements de muscle</i>				
Glycogène p. 100 de tissu frais.....		0,44	0,49	0,36

Chien N° 38 : Poids 15 kg. 850 ; adulte jeune ; dépancréaté totalement en un seul temps le 9-XI-1936 ; suites opératoires normales ; régime habituel ; pas de glycosurie grâce à une injection matin et soir de 15 unités d'Iloglandol remplacé plus tard par de l'Endopancrine. Le poids de l'animal s'abaisse à 13 kg. 150 le 2-XII-1936, puis s'élève à 13 kg. 750 le 11-XII-1936 où l'on supprime l'insuline, le pain et le bouillon après le repas du soir — 14 XII-1936, l'animal fait un peu d'acidose ; la réaction de GEHRARDT est nettement positive dans l'urine ; D/N = 3,78 dans les urines du soir — 16-XI-1936 dernier repas à 8 h. 30 ; urine du matin D/N = 2,6.

17-XII-1936 : *jour de l'expérience :* animal à jeûn depuis 24 h. ; poids : 11 kg. 350 ; dans l'urine de la nuit D/N = 2,32 ; 7 h. 50' glycémie 2 gr. 64 p. 1.000.

7 h. 55' morphine ; 8 h. 55' numal ; le chien a excrété depuis le 13-XII au matin 232 gr. 12 de glucose.

9 h. 40' 1^{er} prélèvement de foie ; 9 h. 45' 1^{er} prélèvement de muscle.

9 h. 50' glycémie 2 gr. 90 p. 1.000 ; 10 h. injection sous-cutanée de 50 unités d'insuline débarrassée de la vagotonine.

(*) La teneur en eau a été déterminée par P. MONNIER qui effectuait parallèlement à nos recherches sur le glycogène, une étude des lipides du foie.

11 h. 50' 2^{eme} prélèvement de foie ; 11 h. 55' 2^{eme} prélèvement de muscle.

15 h. : injection de 85 unités d'insuline sous-cutanée.

15 h. 15' : plus de sucre dans l'urine ; le chien a éliminé depuis l'heure du premier prélèvement : 7 gr. 68 de glucose.

17 h. glycémie 1 gr. 90 p. 1.000.

17 h. 45' 3^{eme} prélèvement de foie ; 17 h. 50' 3^{eme} prélèvement muscle.

Tous les morceaux de foie ont été pris sur le lobe moyen gauche et les fragments de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>			
Glycogène p. 100 de tissu			
frais	0,16	0 21	1,23
sec.	0,35	0.46	3,01
Teneur en eau p. 100 du poids frais...	54,31	55,01	59,17
<i>Prélèvements de muscle</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,99	0,75	0,55

Chien N° 39 : 20 kg. 350 ; adulte jeune ; pancréatectomie totale en un seul temps le 18-XII-1936. Les jours suivants l'animal refuse de prendre de la nourriture ; il fait de la température et vomit ; on le maintient avec de petites doses d'insuline. Le 25-XII-1936 il est complètement rétabli et mange sa ration avec bon appétit. Les jours suivants on le maintient aglycosurique grâce à une injection matin et soir de 22 unités d'Endopancrine. Son poids s'équilibre autour de 17 kg. 500.

Le 4 I-1937 plaie opératoire guérie ; 17 kg. 400 ; dernière injection d'insuline à 9 heures ; le pain et le bouillon sont supprimés le lendemain matin.

Le 8-I-1937 *jour de l'expérience*. Poids 15 kg. 170 ; à jeûn depuis 24 h. ; dans l'urine de la nuit D/N = 1,8.

8 h. 40' glycémie 4 gr. 20 p. 1.000 ; 8 h. 45' morphine ; 9 h. 40' glycémie = 3 gr. 80 p. 1.000 ; 9 h. 45' Numal.

10 h. 20' 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 25' 1^{er} prélèvement de muscle.

10 h. 42' : 100 unités d'insuline débarrassée de vagotonine par voie sous-cutanée ; 15 h. 25' glycémie 1 gr. 36 p. 1.000.

15 h. 40' 2^{ème} prélèvement de foie ; 15 h. 45' 2^{ème} prélèvement de muscle.

17 h. 55' glycémie : 0 gr. 65 p. 1.000.

18 h. 15' 3^{ème} prélèvement de foie ; 18 h. 20' 3^{ème} prélèvement de muscle.

18 h. 30' 100 unités d'insuline sous-cutanée ; 22 h. 15' glycémie 0 gr. 52 p. 1.000.

22 h. 20' plus de sucre dans l'urine : entre 10 h. 40' et 22 h. 20' l'animal a excrété 12 gr. 05 de glucose.

22 h. 35' 4^{ème} prélèvement de foie ; 22 h. 45' 4^{ème} prélèvement de muscle.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe moyen gauche et les fragments de muscle excisés sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène } frais.....	0,195	2,0	1,915	2,435
p. 100 de tissu } sec.....	0,755	7,32	6,96	8,98
Teneur en eau p. 100 de tissu				
frais.....	74,2	72,7	72,5	72,9
<i>Prélèvements de muscle :</i>				
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,58	0,418	0,323	0,336

Chien N° 40 : Poids 17 kg. 050 dépancraté totalement en un seul temps le 22-XII-1936 ; suites opératoires excellentes, guérison rapide. Poids équilibré à 15 kg. 900, grâce à 20 unités d'insuline matin et soir. 16-I-1937 dernière injection d'insuline à 9 h. ; l'animal est gras et vigoureux ; suppression du pain et du bouillon au repas du soir. Dès le lendemain la réaction de GEHRARDT est positive dans l'urine — 19-I l'animal présente des signes très nets d'acidose ; à 17 h. 30' réserve alcaline dans le plasma : 26,2 p. 100 et lipémie intense — 20-I à 10 h. 30' R. A. = 21,4 p. 100 ; lipémie accrue odeur d'acétone très nette dans l'haleine, perceptible même à distance ! On lutte contre l'acidose en injectant du bicarbonate de soude

dans la saphène. Le 21-I le chien est trouvé mort dans sa cage ; à 7 h. 30' le corps est encore chaud. Le foie est infiltré de graisse ; poids = 910 gr ; soit les 5, 33 p. 100 du poids initial de l'animal.

9 h. 45' Prélèvement du foie	Glycogène p.100 de tissu } frais. 0.032 sec... 0.05 Teneur en eau p. 100..... 46,1
10 h. Prélèvement de muscle	

Glycogène p. 100 de tissu frais : 0,009

Chienne N° 41 : dépancréatée totalement le 7-I-1937 ; 6 mois à un an. Un peu maigre 9 kg,960 ; suites opératoires normales grâce à une injection matin et soir de 30 unités d'insuline.

Le 31-I : 9 kg, 680. dernière injection d'insuline à 11 h 30 ; le lendemain on supprime le pain et le bouillon du régime.

3-II : 8 kg, 720 ; dans les urines du soir D/N = 3, 67 — le 5-II-Jour de l'expérience : 8 kg, 260 chienne amaigrie mais encore robuste ; à jeûn depuis 24 heures ; D/N = 1, 8 dans les urines du matin ; 8 h. 20' glycémie : 4 gr, 11 p. 1000 ; 8 h. 37' morphine ; 9 h. 30' glycémie 3 gr, 69 p. 1000 ; 9 h. 35' Numal.

10 h. 20' 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 25' 1^{er} prélèvement de muscle.

11 h. 55' glycémie 3 gr, 39 p. 1000 ; 12 h. 05' 2^{eme} prélèvement de foie, et 2^{eme} prélèvement de muscle à 12 h. 10'.

L'animal est sondé à 12 h. 25' ; depuis le 3-II le chien a éliminé 95 gr 35 de glucose.

12 h. 30' 70 unités d'insuline débarrassée de vagotonine par voie sous-cutanée.

15 h. 40' glycémie 1 gr, 15 p. 1000 ; nouvelle injection de Numal intra-veineux, à 16 h. 10'.

16 h 35' 3^{eme} prélèvement de foie ; 16 h. 45' 3^{eme} prélèvement de muscle.

18 h. 20' glycémie 0gr, 70 p. 1000 ; 18 h 30', 65 unités d'insuline sous-cutanée.

18 h. 35' 4^{eme} prélèvement de foie ; 18 h. 40' 4^{eme} prélèvement de muscle.

21 h. 05' glycémie 0gr, 45 p. 1000 ; 21 h. 15' plus de sucre dans l'urine ; depuis 12 h. 25' l'animal a excrété 2 gr, 27 de glucose.

21 h. 45' 5^{me} prélèvement de foie ; 22 h. 5^{me} prélèvement de muscle.

22 h. 15' glycémie 0 gr, 47 p. 1000.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le Lobe moyen gauche et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}	5 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>					
Glycogène frais.	0,099	0,073	0,612	0,667	0,762
p. 100 de tissu sec..	0,357	0,261	2,318	2,434	2,54
Teneur en eau p. 100 de tissu frais	72,3	72,1	73,6	72,6	70,0
<i>Prélèvements de muscle :</i>					
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,226	0,246	0,327	0,302	0,246

Chienne N° 42 : Adulte jeune ; dépancréatée totalement en un seul temps le 12-1-1937 ; suites opératoires normales ; aglycosurique grâce à une injection matin et soir de 16 unités d'Endopancrine. Le 22-II-1937 dernière injection d'insuline à 9 h. 40' ; suppression du pain et du bouillon au repas du soir — 24 II-1937, *jour de l'expérience* : chienne à jeun depuis 27 heures.

11 h. 50 : 1^{er} prélèvement de foie, aseptique, sous anesthésie à l'éther.

25-II- l'animal mange 200 gr. de viande et boit de l'eau ; en bon état.

26-II, 11 kg. 820 ; 10h. 25, 2^{me} prélèvement de foie aseptique sous anesthésie éther ; 10h.40 2^{me} prélèvement de muscle ; 10 h.50' glycémie 3 gr, 41 p. 1000.

12 h. : injection de 20 unités d'insuline débarrassée de vago-tonine.

14 h. 35 : glycémie 4 gr.25 p. 1000 ; la chienne est épuisée, elle est couchée dans sa cage et avale avec peine quelques gorgées d'eau.

15 h. : injection de 25 unités d'insuline ; 16 h. l'animal meurt alors que l'on faisait une prise de sang ; glycémie 3 gr.40 p. 1000.

16h.30' : troisièmes prélèvements de foie et de muscle post mortem.

Le foie prélevé après la mort pesait 495 gr.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le même lobe et tous les prélèvements de muscle sur le même muscle.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvement de foie :</i>			
Glycogène p. 100 de tissu } frais ..	0,067	0,0745	0,0635
} sec....	0,197	0,215	0,185
Teneur en eau p. 100 de tissu frais.	66,1	65,4	65,7
<i>Prélèvements de muscle :</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais ..		0,11	0,0021

Chien N° 43 : 12 kg. 350 dépancraté totalement en un seul temps le 1-II-1937 ; adulte jeune ; un peu maigre ; suites opératoires normales ; l'animal après un léger amaigrissement, reprend du poids, et se stabilise à 10 kg. 600 environ, grâce à 12 unités d'insuline matin et soir.

8-III-1937 : dernière injection d'insuline à 17 h. 30' ; poids 10 kg. 750 ; le lendemain matin suppression du pain et du bouillon.

12-III-1937 ; *jour de l'expérience* ; chien à jeun depuis 22 heures ; poids 9 kg. 870 ; très maigre, mais encore vigoureux.

8 h. 45' : glycémie 3,95 p. 1000 ; 8 h. 48' morphine ; 9 h. 47' glycémie 3 gr.90 p. 1000 ; 9 h. 55' Numal.

10 h. 30' : 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 45' 1^{er} prélèvement de muscle.

14 h. 25' : glycémie 2 gr.96 p. 1000.

14 h. 50' 2^{me} prélèvement du foie ; 15 h. 10' 2^{eme} prélèvement de muscle.

15 h. 12' glycémie 2 gr.91 p. 1000 ; 15 h. 25' injection très lente de 10 mgr. de Vagotonine dissous dans 3 cc. d'eau distillée, dans la jugulaire gauche ; 17 h. 25' : glycémie 3 gr. p. 1000.

17 h. 40' 3^{eme} prélèvement de foie ; 17 h. 50' 3^{eme} prélèvement de muscle.

18 h. glycémie 2 gr. 95 p. 1.000 ; 18 h. 01' on injecte 80 unités d'insuline sans Vagotonine par voie sous-cutanée ; 22 h. 40' glycémie 1gr.07 p. 1000.

23 h. 4^{ème} prélèvement de foie ; 23 h. 15' 4^{ème} prélèvement de muscle.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe moyen gauche, et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène } frais.....	0,1035	0,094	0,155	1,072
p. 100 de tissu } sec.....	0,289	0,311	0,472	3,358
Teneur en eau p. 100 de tissu frais.....	64,21	69,8	67,2	68,08
<i>Prélèvements de muscle :</i>				
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,421	0,293	0,412	0,286

Nous classons à part, les deux expériences qui vont suivre, par ce qu'elles vont nous permettre, de reproduire grâce à des conditions expérimentales différentes de celles qui ont été suivies jusqu'à maintenant, les résultats paradoxaux et inconsistants qui ont été trouvés par certains auteurs.

Ces deux expériences portent sur des chiens dépancréatés, traités de la même façon que les précédents, mais chez lesquels l'insuline avait été supprimée 24 heures seulement avant le premier prélèvement de foie.

Chien n° 44 : dépancraté totalement en un seul temps le 13 IV-1937 ; en très bon état, adulte jeune ; poids 20 kg. 250 ; suites opératoires normales. Après une diminution considérable, le poids arrive à se stabiliser autour de 16 kg. grâce à une injection matin et soir de 45 à 50 unités d'Endopancrine.

Le 5-V-1937 petite crise d'hypoglycémie que l'on jugule rapidement en donnant quelques morceaux de sucre à l'animal.

Le 6-V-1937 ; à 9 h. dernière injection d'insuline (20 unités) et dernier repas (250 gr. de viande ; 60 gr. de pain ; pancréas cru)

Le 7-V-1937 *jour de l'expérience* ; l'animal est en excellent état ; le dernier repas et la dernière injection d'insuline remontent à 24 h.

Poids de l'animal : 15 kg. 140. 9 h. 45' glycémie 4 gr 19 p. 1.000 ; 9 h. 50' morphine ; 10 h. 50' glycémie 5 gr. 09 p. 1.000 ; immédiatement après Numal intra-veineux.

11 h.30' 1^{er} prélèvement de foie ; 11 h 45' 1^{er} prélèvement de muscle.

11 h. 55' glycémie 4 gr. 87 p. 1.000 ; 12 h.10' 120 unités d'insuline par voie sous-cutanée ; la glycémie s'abaisse progressivement et atteint à 17 h. 10' 0 gr. 385 p. 1.000.

17 h. 30' 2^{me} prélèvement de foie ; 17 h. 40' 2^{me} prélèvement de muscle.

18 h : 100 unités d'insuline par voie sous-cutanée ; 21 h. glycémie 0 gr. 41 p. 1.000.

21 h. 20' 3^{me} prélèvement de foie ; 21 h 30' 3^{me} prélèvement de muscle.

23 h 45' glycémie 0 gr 40 p. 1.000.

23 h. 50' 4^{me} prélèvement de foie ; 24 h. 4^{me} prélèvement de muscle.

L'animal présente une respiration irrégulière avec salves inspiratoires. Il meurt naturellement à 24 h. 05' ; son foie est aussitôt prélevé puis pesé : 880 gr. Tous les morceaux de foie ont été pris sur le lobe gauche ; les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite. Les quatrièmes prélèvements ont été faits alors que l'animal était mourant, et ils montrent un abaissement du glycogène hépatique.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène } frais.....	2,935	3,11	3,445	1,935
p. 100 de tissu } sec.....	10,085	10,65	12,21	
Teneur en eau p. 100 de tissu				
frais.....	70,9	70,8	71,8	
<i>Prélèvements de muscle</i>				
Glycogène p.100 de tissu frais	0,55	0,36	0,37	0,49

Chien n° 45 : dépancréaté totalement le 16-IV-1937 ; 6 à 7 ans ; en excellent état. Poids 20 kg. 270 ; suites opératoires normales ; l'animal est maintenu aglycosurique grâce à 10 unités d'insuline matin et soir.

Le 12-V-1937 dernier repas à 17 h. 30'

Le 14 V-1937 *jour de l'expérience* ; poids 14 kg. 970 ; l'animal est très vigoureux et en bon état ; la dernière injection d'insuline et le dernier repas remontent à 24 heures. — 8 h. 25' glycémie 3 gr 47 p. 1.000.

8 h. 30' morphine ; 9 h. 35' glycémie 4, 21 p. 1.000 ; 9 h. 40' Numal

10 h. 15' 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 30' 1^{er} prélèvement de muscle.

11 h 35' glycémie 3 gr. 57 p. 1.000.

12 h. 2^{me} prélèvement de foie ; 12 h. 05' 2^{me} prélèvement de muscle.

12 h. 30' injection de 120 unités d'insuline débarrassée de la vagotonine par voie sous-cutanée.

16 h. 35' glycémie de 0 gr. 58 p. 1.000.

16 h. 50' 3^{me} prélèvement de foie ; 17 h. 10' 3^{me} prélèvement de muscle.

17 h. 50' 80 unités d'insuline par voie sous-cutanée ; 22 h. 30' glycémie 0 gr. 36 p. 1.000.

22 h. 40' 4^{me} prélèvement de foie ; 22 h 45' 4^{me} prélèvement de muscle.

L'animal est tué tout de suite après par section bulbaire ; son foie prélevé aussitôt pèse 585 gr.

Tous les morceaux de foie furent prélevés sur le lobe moyen gauche et tous les morceaux de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène { frais.....	1,915	1,26	1,04	1,06
p. 100 de tissu { sec	5,742	3,868	3,326	3,197
Teneur en eau p. 100 de tissu				
frais.....	66,65	67,43	68,74	66,85
<i>Prélèvements de muscle :</i>				
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,22	0,36	0,27	0,204

Chien n° 46 : Poids 13 kg. 400 ; adulte jeune ; dépancraté to-

talement en un seul temps le 9-X-1937 ; suites opératoires normales ; aglycosurique grâce à 18 unités d'Iloglandol matin et soir.

22-X-1937 dernière injection d'insuline à 17 h ; poids 11 kg. 500.

26-X. *Jour de l'expérience* poids 10 kg. 150 ; à jeun depuis 55 heures.

15 h. 45' prélèvement aseptique de foie sous anesthésie à l'éther.

Trouvé mort le lendemain dans sa cage. Le foie prélevé contenait des traces de glycogène, qui n'ont pas été dosées.

b) Influence de l'insuline administrée à petites doses sur le glycogène hépatique et musculaire du chien dépancréaté, éveillé, à jeun ou recevant du glucose ; action de l'administration de glucose sans insuline.

Nous ne possédons que deux expériences de ce type, mais elles sont toutes deux très démonstratives.

Chien N° 47 : poids 23 kg. 500 ; adulte âge moyen ; plutôt gras ; dépancréaté totalement en un seul temps le 8-XI-1937, suites opératoires normales. L'animal reçoit le régime habituel (viande pain, bouillon, pancréas cru, quelques os) ; il est gardé aglycosurique, grâce à une injection matin et soir de 18 unités d'Endopan-crine. Le poids s'est stabilisé depuis 12 jours à 20 kg. 400 lorsque, le 3-XII-1937 on fait la dernière injection d'insuline à 9 heures ; on supprime le pain et le bouillon au repas du soir.

4-XII-1937 : Poids 19 kg. 930 ;

6-XII 1937 : de la suppression de l'insuline au 6-XII-1937 au soir, l'animal a excrété 187 gr. 472 de glucose dans les urines ; le rapport D/N s'est élevé progressivement à 3,33 ; le chien prend son dernier repas à 17 h.

7-XII-1937 élimination de 98 gr. 5049 de glucose dans les 24 heures ; D/N = 2,75 ; Réactions de GEHRARDT et de LEGAL très fortement positives dans les urines du soir.

8-XII 1937 : *Début de l'expérience*. Le chien est en excellent état, mais un peu amaigri ; poids : 17 kg. 650 ; il est à jeun depuis 39 heures, et n'a pas reçu d'insuline depuis 111 heures.

8 h. 40' glycémie N° 1 : 3 gr. 78 p. 1000 ; puis on place le chien sur la table d'opération et on l'anesthésie à l'éther.

10 h. 1^{er} prélèvement aseptique de foie ; 1^{er} prélèvement aseptique de muscle. Le foie est jaune, d'aspect infiltré de graisse ; sa surface est cloûtée ; friabilité caractéristique. Le chien est ensuite réchauffé dans un thermostat à température constante (28°) pour laisser dissiper l'effet de l'anesthésie ; 11 h. 10, glycémie N° 2 : 4 gr, 39 p 1000.

11 h. 40' cathétérisme vésical : on retire une certaine quantité d'urine qui est mélangée à celle de la nuit ; en tout 500 cm³ :

$$\left. \begin{array}{l} \text{sucre} = 54,51 \\ \text{urée} = 35,97 \\ \text{N. total} = 19,5 \end{array} \right\} \text{ p. 1000} \quad \begin{array}{l} \text{D/N} = 2,79 \\ \text{S/U} = 1,51 \end{array}$$

11 h. 45' : 4 unités d'insuline débarrassée de vagotonine par voie sous-cutanée ; T° rectale = 39° 1 ; le chien boit à trois reprises 200 cm³ d'eau. L'effet de l'anesthésie est complètement dissipé ; on le met dans sa cage à la T° du laboratoire.

14 h. 25' glycémie N° 3 : 3 gr. 03 p. 1.000 ; nouvelle injection de 4 unités d'insuline.

16 h. 10' glycémie N° 14 : 2 gr. 17 p. 1000 ; 17 h. 45' glycémie N° 5 : 1 gr. 61 p, 1000.

18 h. 00, cathétérisme vésical : 275 cm³ d'urine :

$$\left. \begin{array}{l} \text{sucre} = 23,805 \\ \text{urée} = 29,42 \\ \text{N. total} = 16,2 \end{array} \right\} \text{ p. 1000} \quad \begin{array}{l} \text{S/U} = 0,81 \\ \text{D/N} = 1,46 \end{array}$$

Réactions de GEHRARDT et de LEGAL positives.

18 h. 05' 4 unités d'insuline sous-cutanée ; 21 h. 20' glycémie N° 6 = 0 gr. 65 p. 1000.

22 h. 30 glycémie N° 7 = 0 gr. 62 p. 1000.

22 h. 45' on sonde l'animal, on recueille 34 cm³. d'urine :

$$\left. \begin{array}{l} \text{sucre} = 0 \\ \text{urée} = 18,4 \\ \text{N. total} = 15,54 \end{array} \right\} \text{ p. 1000}$$

Réactions de GEHRARDT et de LEGAL négatives.

Le chien a bu de temps en temps pendant la durée de l'expé-

rience ; il a un aspect tout à fait normal ; il reste toute la nuit bien tranquille, et boit à volonté dans un récipient rempli d'eau.

Le 9-XII-1937 : à 4 h. 15' le chien va bien, sort de sa cage, va et vient dans le laboratoire et boit de l'eau.

4 h. 20' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline sans vagotonine.

8 h. 15' glycémie N° 8 : 1 gr. 53 p. 1000.

8 h. 30' on sonde l'animal : 141 cm^3 d'urine $\left\{ \begin{array}{l} \text{sucres} = 0 \\ \text{urée} = 14 \\ \text{N. total} = 8,95 \end{array} \right\} \text{p. 1.000}$

Réaction de GEHRARDT et de LEGAL légèrement positives.

8 h. 35' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline.

10 h. 20' glycémie N° 9 : 1 gr. 26 p. 1000 ; 10 h. 30' T° rectale 39°6.

11 h. 35' glycémie N° 10 = 1 gr. 03 p. 1000 ; 14 h. 05' glycémie N° 11 = 1 gr. 79 p. 1000 ;

14 h. 10' T° rectale = 39°4 ; 14 h. 15' : 2 unités d'insuline sous-cutanée.

15 h. 15' insuline sous-cutanée (2 unités) ; 16 h. glycémie N° 12 = 1 gr. 24 p. 1000.

17 h. 10' glycémie N° 13 : 0 gr. 71 p. 1000 ; 17 h. 12' on sonde l'animal et on recueille 630 cm^3 d'urine : $\left\{ \begin{array}{l} \text{sucres} = 0 \\ \text{urée} = 14,2 \\ \text{N total} = 8,950 \end{array} \right\} \text{p. 1.000}$

17 h. 55' 2^{me} prélèvement aseptique de foie sous anesthésie à l'éther.

L'aspect de l'organe est nettement modifié ; de jaune pâle qu'il était lors du premier prélèvement, il est devenu grenat ; la vascularisation est meilleure. — 18 h. 15' 2^{me} prélèvement de muscle. Les plaies de la paroi abdominale et de la cuisse sont suturées. Le chien se rétablit aussitôt.

18 h. 30' glycémie N° 14 : 1 gr. 30 p. 1.000 ; 18 h. 35' injection dans la veine saphène de 2 gr. de glucose dissous dans 10 cm^3 d'eau distillée ; puis le chien boit 4 à 5 gr. de glucose dans 200 cm^3 d'eau.

18 h. 45' Poids : 17 kg. 370 ; T° rectale 39°2 ; 18 h. 46' injection sous-cutanée de 6 unités d'insuline.

18 h. 55' le chien dévore 50 gr. de viande coupée en menus morceaux.

21 h. l'animal est vif ; il marche ; saute pour atteindre les morceaux de viande qu'on lui tend ; mange à nouveau 50 gr. de viande, puis boit de l'eau ; 21 h. 20' glycémie N° 15 : 0 gr. 90 p. 1.000 (BANG).

(La glycémie qui avait été évaluée jusqu'au N° 14 par la méthode de Hagedorn-Jensen est dosée à partir du N° 15 par celle de Bang. Les écarts entre deux échantillons de même origine dosés par les deux méthodes sont peu considérables). Le chien mange une dernière fois 20 gr. de viande ; boit de l'eau glucosée, puis est laissé toute la nuit à la température du laboratoire (20°)

10-XII-1937 : à 7 h. l'animal est toujours en très bon état ; il boit de l'eau glucosée, puis mange 10 gr. de viande.

8 h. 25' glycémie N° 16 : 3 gr. 81 p. 1000 ; 8 h. 40' l'animal est sondé ; l'urine recueillie réduit très fortement la liqueur de Fehling.

8 h. 45' 6 unités d'insuline par voie sous-cutanée ; T° rectale 39°3' ; le chien mange 50 gr. de viande et boit de l'eau

9 h. 15' 10 unités d'insuline par voie sous-cutanée.

10 h. 10' Le chien boit de l'eau glucosée et mange 50 gr. de viande.

10 h. 55' glycémie N° 17 : 1 gr. 53 p. 1000 ; 14 h. 20' : 14 unités d'insuline sous-cutanée ; 14 h. 21' glycémie N° 18 = 1 gr. 31 p. 1000.

14 h. 40' injection par voie intra-veineuse de 2 gr. de glucose dissous dans 20 cm³ d'eau distillée ; 15 h. 40' même injection de 2 gr. de glucose.

16 h. 20' glycémie N° 19 = 0 gr. 65 p. 1000

17 h. 3^{me} prélèvement de foie sous anesthésie à l'éther ; l'aspect du foie est sensiblement le même qu'après le deuxième prélèvement ; cependant son aspect finement cloûté que nous avons nettement vu lors du 1^{er} prélèvement a totalement disparu ; 17 h. 15', 3^{me} prélèvement de muscle. Le chien est tué par section bulbaire à 17 h 30' ; son foie est aussitôt prélevé en totalité : 940 gr.

Nota : le chien n'a pas présenté de convulsions hypoglycémiques ; il est resté en excellent état durant toute l'expérience. Les prélèvements de foie ont tous été faits sur le lobe moyen gauche ;

les prélèvements de muscle 1 et 2 sur le droit interne de la cuisse droite ; le prélèvement 3 sur un extenseur de la cuisse droite

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,26	3,41	5,445
sec.	0,841	12,26	19,72
Teneur en eau p. 100 du poids frais..	69,1	72,2	72,4
<i>Prélèvements de muscle</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,255	0,141	0,35

Chien N° 48 : 13 k. 300 ; adulte jeune ; dépancraté en un seul temps le 22 XI-1937 ; en très bon état ; plutôt gras ; suites opératoires normales. Maintenu aglycosurique, grâce à 12 unités d'Endopancrine matin et soir.

10-XII-1937 : Poids 11 kg.570, stabilisé depuis quelques jours. Le chien n'aime pas le pain, que l'on remplace par des morceaux de sucre. Le régime devient : 250 gr. de viande, pancréas cru, quelques os, bouillon dans lequel on fait dissoudre 6 morceaux de sucre.

15-XII 1937 Poids 11 kg.650 ; l'animal reçoit sa dernière injection d'insuline à 9 heures ; suppression du sucre et du bouillon au repas du soir — 18-XII-1937 : dernier repas à 17 heures ; rapport D/N = 3,61 dans les urines du soir. — 19-XII : les réactions de GEHRARDT et de LEGAL sont positives dans l'urine du soir.

20-XII-1937. *Début de l'expérience* : l'animal est en bon état ; 10 kg. 500 ; il n'a pas reçu de nourriture depuis 41 heures ; la dernière injection d'insuline remonte à 121 heures ; depuis il a excrété 218 gr. 29 de glucose dans ses urines (urines de 10 h. 40' comprises)

9 h. 35' glycémie 3 gr. 45 p 1000 ; le chien est aussitôt placé sur la table d'opération et anesthésie à l'éther ; prélèvements aseptiques.

10 h. 10' 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 25' 1^{er} prélèvement de muscle.

Le chien est sondé à 10 h. 40' 320 cc. d'urine :

$$\begin{array}{l} \text{Sucre} = 65,86 \\ \text{Urée} = 55,17 \\ \text{N total} = 28,0 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \text{p. 1.000} \\ \text{S/U} = 1,19 \\ \text{D/N} = 2,35 \end{array} \right.$$

Puis il est placé dans le thermostat à 28° ; au bout de 15' il est complètement rétabli.

12 h. injection dans la saphène de 2 gr. de glucose dissous dans 10 cm³ d'eau distillée bouillie. Entre 13 h. 30' et 13 h 40' le chien boit 20 gr. de glucose dissous dans 300 cm³ d'eau distillée.

14 h 15' glycémie N° 2 : 5 gr, 71 p. 1000 ; 14 h 30' on sort l'animal du thermostat ; on le place à la T° du laboratoire à côté du radiateur ;

15 h le chien boit 10 gr. de glucose dissous dans 200 cm³ d'eau distillée.

15 h 40' glycémie N° 3 = 6 gr, 99 p. 1000 ; 17 h 10' il ingère 6 gr. de glucose dans 250 cm³ d'eau ; 17 h 55' glycémie N° 4 = 4 gr, 51p. 1000.

18 h 05' cathétérisme vésical : 520 cm³ d'urine :

$$\begin{array}{rcl} \text{sucre} & = & 79,49 \\ \text{urée} & = & 10 \\ \text{N total} & = & 7,4 \end{array} \quad \left. \vphantom{\begin{array}{rcl} \text{sucre} \\ \text{urée} \\ \text{N total} \end{array}} \right\} \text{ p. 1.000.}$$

La réaction de Legal est moins positive que dans les urines précédentes.

20 h. 45' le chien prend 8 gr. de glucose puis à 22 h 30' 4 gr. de plus ; le tout par la bouche et en dissolution dans de l'eau.

21-XII-1937 : 5 h. 15, le chien boit 4 gr. de glucose dissous dans 100 cm³ d'eau.

A 7 h. 2 gr. de plus ; 8 h. 30' T° rectale 41°1 ; 8 h. 50' glycémie N° 5 : 3 gr. 37 p. 1000 ; 8 h 55' on injecte lentement dans la jugulaire 2 gr. de glucose dissous dans 10 cm³ d'eau distillée bouillie.

9 h. 25' glycémie N° 6 : 3 gr. 53 p. 1000 ; Poids 10 kg. 110 ; l'animal est vigoureux ; il a de la température mais il est vif ; on le place sur la table d'opération ; anesthésie à l'éther, et prélèvements aseptiques.

10 h. 15' 2^{me} prélèvement de foie ; 10 h. 30' 2^{me} prélèvement de muscle.

Le foie paraît de teinte plus jaune qu'au moment du premier prélèvement.

10 h. 45', glycémie N° 7 = 3 gr. 27 p. 1000
10 h 50' on sonde l'animal :

$$\begin{array}{rcl} \text{sucres} & = & 72,68 \\ \text{urée} & = & 22,06 \\ \text{N total} & = & 12,7 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right. \text{p. 1.000}$$

La réaction de Legal est très positive.

Le chien est ensuite placé dans le thermostat réglé à 28°.

11 h. on injecte par voie sous-cutanée 6 unités d'insuline Da-
noise « Novo »

12 h. 15' 4 unités supplémentaires d'insuline « Novo ».

13 h. 30' le chien boit 2 gr. de glucose dissous dans 50 cm³
d'eau distillée ;

14 h. 12' glycémie N° 8 : 3 gr. 27 p. 1000.

14 h. 15' on injecte dans la jugulaire 2 gr. 2 de glucose dissous
dans 10 cm³ d'eau distillée bouillie. 14 h. 20' T° rectale 41°3.

14 h. 50' le chien boit 5 gr. de glucose dissous dans de l'eau.

15 h. 15' injection par voie sous cutanée de 14 unités d'insuline
« Novo » ;

15 h. 50' 2 gr. de glucose dissous dans 50 cm³ d'eau distillée
« per os ».

L'animal est de plus en plus abattu ; sa respiration est rapide ;
il se tient difficilement sur les pattes. T° rectale 41° 2 ; 16 h. 20'
glycémie N° 9 : 3 gr. 08 p. 1000.

Etant donné l'état dans lequel se trouve le chien, on décide de
ne pas pousser plus loin l'expérience ; on le transporte sur la
table d'opération, et on l'anesthésie à l'éther.

16 h 35' 3^{me} prélèvement de foie ; 16 h. 45' 3^{me} prélèvement de
mucle ; 16 h. 50' on retire par sondage 15 cm³ d'urine :

$$\begin{array}{rcl} \text{sucres} & = & 0 \\ \text{urée} & = & 36,92 \\ \text{N Total} & = & 25,7 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right. \text{p. 1000}$$

Puis on tue le chien par section bulbaire ; le foie est aussitôt
prélevé : 472 gr.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe moyen

II^{me} PARTIE

INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE ET MUSCULAIRE DU CHIEN NORMAL

Beaucoup d'expérimentateurs admettent que l'insuline agit chez l'animal normal en provoquant un abaissement du glycogène hépatique et musculaire ; cet effet, selon certains, pourrait être empêché ou inversé à condition de fournir à l'animal un apport hydrocarboné supplémentaire. Mais l'accord est loin d'être réalisé ; les différents auteurs se sont placés dans des conditions expérimentales dissemblables, et il est difficile de rendre compte avec clarté de leurs résultats, si on les analyse par ordre chronologique. Nous avons préféré classer en catégories distinctes les expériences de type analogue, pour essayer de mieux comprendre, les faits acquis..

A — EXPOSÉ DES RECHERCHES ANTÉRIEURES

*a) Influence de l'insuline sur le glycogène
hépatique et musculaire chez le chien normal
soumis à un jeûne de courte durée
(état de post-absorption digestive)*

F. RATHERY et ses collaborateurs [33] ont étudié (p. 52) chez des chiens à jeûn depuis la veille, dont le poids variait de 3 à 30 kgr., l'influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire. Leurs animaux étaient anesthésiés au chlora-

lose et les prélèvements de foie (5 à 10 gr.) étaient effectués par la méthode de la pince à demeure ou par celle des lobectomies successives sur le même lobe, mais fréquemment aussi sur des lobes différents. Les prélèvements de muscle étaient de même poids et portaient sur deux muscles symétriques de la face interne des cuisses. Les prises de tissu eurent lieu dans des délais variant entre 10 minutes et 3 heures après l'injection d'insuline, au moment de l'hypoglycémie maxima. Les injections d'hormone pancréatique furent faites par toutes les voies à la dose de 20 à 90 unités cliniques, après que le premier prélèvement de foie et de muscle avait été effectué. Dans ces conditions, l'agression opératoire est responsable d'une déperdition de glycogène hépatique de 20 à 30 p. 100. Mais sous l'influence de l'insuline, il se produit un « effondrement » qui varie entre 40 et 85 p 100, (tableau de la page 69). Cette déperdition de glycogène hépatique est sans rapport avec la teneur antérieure du foie en glycogène, et avec la dénivellation hypoglycémique. C'est un phénomène net, constant, en contraste, disent les auteurs, avec la fixité relativement grande du glycogène musculaire, qui n'a diminué en général que de 1 à 25 p. 100, sauf dans un cas où l'abaissement a été de 65 p 100. (p. 71).

F. RATHERY ; S. GIBERT ; et Yv. LAURENT [35] ont également étudié les variations « tardives » du glycogène hépatique et musculaire après injection d'insuline. Les chiens étaient soumis à un régime constant : 250 gr. de pain, 250 gr. de viande, 500 gr. d'eau, et mis au jeûne la veille, le jour où l'on faisait le premier prélèvement de foie, et le lendemain. Les conditions expérimentales étaient de deux ordres : chez deux animaux on étudia l'action de l'insuline après injections répétées (30 à 40 unités par jour) pendant 4 à 8 jours, et en laissant un intervalle de 17 heures entre le prélèvement de foie et la dernière injection d'insuline ; l'expérience était d'ailleurs complétée par l'étude de la variation du glycogène après une dernière injection d'insuline. Chez deux autres animaux on

compara l'état du glycogène avant toute injection et après des injections quotidiennes d'insuline pendant 3 à 5 jours. Le résultat de ces expériences fut le suivant: l'insuline produisit une diminution du glycogène hépatique (3 fois sur 4) qui dépassa de beaucoup les variations enregistrées en quelques heures (1^{er} mémoire). Le glycogène musculaire « s'effondra » dans deux cas, mais se releva dans le troisième.

ABRAMI, M^{me} BERTRAND-FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER-HESSL et M^{me} CLOSON-LAURENT, [1] et DIDIER HESSE [16], confirment les expériences de RATHERY. Ils utilisèrent des chiens de 17 à 40 kg. à jeûn depuis 12 heures, anesthésiés au Numal (0,05 gr. par kg. de poids) sans injection préalable de morphine. Trois ou quatre heures après le début de l'anesthésie, on incisait la paroi abdominale, « un lien plat de caoutchouc, était serré autour d'un des lobes du foie et maintenu par une pince; une fraction d'environ 20 gr. était sectionnée au bistouri et immédiatement broyée au hachoir ou coupée en tranches très fines ». On refermait la plaie et l'on injectait par voie intramusculaire 4 à 20 unités d'insuline par kg de poids. Vingt minutes à 2 heures après, on prélevait le reste du lobe en rejetant la partie qui avait subi la striction par le lien de caoutchouc. Dans la totalité des cas, l'insuline a provoqué une baisse de glycogène pouvant atteindre 50 p. 100, quelle que soit la teneur initiale du foie et quelle que soit la dose d'insuline injectée.

BÜRGER M. et KOHL H. [9] utilisent des chiens à jeûn anesthésiés au somnifène. Les prélèvements de foie (100 à 200 mgr. de tissu) sont effectués au moyen d'un perforateur cylindrique creux, à 2 ou 3 cm. du bord d'un lobe hépatique; deux parts en sont faites pour dosage de glycogène. Une injection dans la veine porte de 1 cm³ de sérum physiologique provoqua en 6 heures une perte moyenne en glycogène hépatique de 17 p. 100. L'injection intraportale de très petites quantités d'insuline (20 à 30 γ par kg.; 1 unité = 50 γ) produisit dans les mêmes conditions au cours de 8 expériences, une perte moyenne de 55 p. 100 du glycogène.

Toutes ces expériences conduisent donc à la même notion : l'insuline produit une chute du glycogène hépatique. Certains auteurs ont pensé que ce fait était une conséquence directe de l'hypoglycémie, consécutive à l'injection de l'hormone pancréatique. Et il était logique de rechercher le retentissement de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire de l'animal normal recevant en même temps des injections de glucose.

b) Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien normal recevant en même temps des injections de glucose

F. RATHERY, S. GIBERT et Yv. LAURENT [35] (p. 513) utilisent des chiens de 20 kg. et des doses d'insuline de $3/4$ d'unité par kg. Trois groupes d'animaux sont étudiés : dans une première série les chiens sont bourrés de sucre pendant plusieurs jours, et le dernier jour on fait une injection intra veineuse d'insuline et intraduodénale de glucose ; dans la seconde, les animaux reçoivent tous les jours du sucre par ingestion et le dernier jour seulement de l'insuline ; enfin dans la troisième on a étudié l'action d'une seule prise de sucre, accompagnée d'une seule injection d'insuline. Les animaux ne présentèrent jamais de convulsions hypoglycémiques. Les auteurs n'obtinrent « dans la majorité des cas, qu'un abaissement du taux du glycogène hépatique chez le chien, sous l'influence des injections d'insuline et 1 h. 30' après la dernière administration d'hormone pancréatique » (p. 516).

BODO R. C. et NEURWITH Isaac [6] utilisèrent des chiens bien nourris au préalable d'hydrates de carbone, qu'ils anesthésiaient avec morphine-numal. Les auteurs prélevaient d'heure en heure des échantillons de foie de 5 gr., provenant chaque fois d'un lobe différent ; l'hémorragie était arrêtée par une ligature en masse. Les animaux étaient suivis pendant 8 heures environ et gardés au chaud. Certains d'entre eux recevaient des infusions continues de glucose (120 cm³ d'une solution à 10

p. 100 par heure) dans la veine porte, la veine fémorale, la jugulaire ou l'artère hépatique. L'insuline (insuline cristallisée) était administrée par voie intra veineuse ou sous-cutanée en une seule injection ou en infusion lente. L'anesthésie morphine-chloralose ajoutée aux manipulations opératoires cependant prudentes produisait une chute rapide du taux du glycogène hépatique, qui était remplacée par une élévation, si une injection intra-veineuse de glucose était effectuée. Chez les chiens qui recevaient relativement de grandes quantités d'insuline en une seule injection, en même temps qu'une infusion de glucose, le glycogène hépatique tombait. Les petites doses d'insuline (4 unités dans 10 cm³ de solution saline par voie intra-veineuse et par heure) empêchaient également le stockage du glycogène hépatique.

V. VENDÉG [38] rapporte les observations de 42 chiens, soumis à un même régime, avant une période de jeûne qui est variable avec chaque expérience (1 à 5 jours). L'anesthésie était faite au Pernokton Riedel (1 cc. intra-veineux par 2 kg. 500) ; les animaux étaient placés en décubitus latéral gauche ; les prélèvements étaient faits par voie transthoracique au niveau des deuxième et troisième côtes droites, pendant que l'on effectuait une respiration artificielle avec pompe de Dale. On prélevait en moyenne 6 à 10 gr. de tissu hépatique sur le lobe moyen droit, et l'hémorragie était arrêtée en appliquant des bandes de gaze sur la face saignante ; on saupoudrait ensuite de xéroformone et on tapissait de collodion. La plaie abdominale était refermée jusqu'au prélèvement suivant qui avait lieu 2 à 4 heures après, mais cette fois-ci sur deux lobes différents. Les morceaux de muscle étaient pris à la fois sur un extenseur et un fléchisseur, sur la cuisse gauche pour le premier prélèvement, sur la cuisse droite pour le second. Entre les prélèvements une solution de glucose à 40 p. 100 était injectée (1 cm³ par kg de poids) à une ou plusieurs reprises dans la jugulaire externe en temps même que de l'insuline (0,5 à 5 unités par kg).

De ces expériences il résulte, que la synthèse du glycogène.

ne prévaut dans l'hyperglycémie marquée supérieure à 1 gr.50 p. 1000 ; dans l'hyperglycémie faible, dans la glycémie normale ou l'hypoglycémie, la disparition du glycogène l'emporte. La synthèse ou la disparition du glycogène hépatique sont proportionnelles à la dose d'insuline. D'autre part dans l'hyperglycémie, la synthèse du glycogène est d'autant plus rapide que le foie est plus pauvre en glycogène ; dans l'hypoglycémie il disparaît moins de glycogène d'un foie pauvre que d'un foie riche en glycogène.

L'insuline a sur le muscle une action analogue à son action sur le foie ; mais la disparition du glycogène dans l'hypoglycémie insulinique est moins nette dans le muscle que dans le foie.

FOGLIA et FERNANDEZ, (17) ont trouvé que chez les chiens normaux chloralosés, le glycogène musculaire augmente si l'on injecte par voie intra-veineuse 1 à 2 gr. de glucose par Kg. de poids. L'injection intra veineuse d'insuline (2 unités une demi-heure avant et 2 unités en même temps que l'injection de 2 gr. de glucose) augmente la fixation de glycogène en une heure jusqu'à des chiffres supérieurs à la normale.

c) Influence de l'Insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien normal soumis à l'inanition prolongée

Puisque nous ne pouvons constater à l'aide des expériences précédentes, que le comportement différent de l'insuline vis-à-vis du chien normal ou dépancréaté, essayons de voir ce qui se passe chez le chien normal à jeun depuis une semaine ou davantage, qui possède dans son foie un glycogène préalablement abaissé.

E. FRANK, M. NOTHMANN, et E. HARTMANN (18) (p.44) rapportent une expérience faite sur un chien de 5 kg, 800, anesthésié et à jeun depuis 121 heures. Voici tout ce que nous avons trouvé au point de vue des conditions expérimentales dans le mémoire original :

Le chien est anesthésié (aucune indication sur le genre d'anesthésie)

A 13 heures, glycémie : 1 gr. 13 p. 1.000.

13 h 15'. glycémie 1 gr, 24 p. 1000 ; glycogène hépatique 0,4 p. 100.

16 h 15'. glycémie 1gr. 50 p. 1000 ; glycogène hépatique 0,05 p. 100.

16 h 45', on injecte par voie sous-cutanée 20 unités d'insuline Wellcome.

18 h. glycémie 1 gr. 11 p. 1000 : glycogène hépatique 0 gr, 264 p. 100.

18 h 45'. glycémie 0 gr. 88 p. 1000.

19 h 15. glycogène hépatique 1, 02 p. 100.

A cette expérience unique, montrant un dépôt de glycogène hépatique sous l'influence de l'insuline, chez le chien soumis à un jeûne prolongé s'opposent celles de RATHERY et KOURILSKY.

F. RATHERY et T. KOURILSKY (34) (p. 97) soumettent 12 chiens à des périodes de jeûne variant de 6 à 47 jours : les animaux boivent quotidiennement un litre d'eau. Le jour de l'expérience on fait un prélèvement de foie, puis on injecte de l'insuline (40 à 80 unités) et 2 à 3 heures après on effectue un dernier prélèvement. L'effet est le même que chez le chien soumis à un jeûne de postabsorption. « L'insuline produit chez l'animal inanitié, la même baisse brusque et considérable du glycogène hépatique (40 à 70 p. 100) que chez le chien normal » (p. 103), même si le taux antérieur du glycogène est déjà bas.

Comme chez l'animal normal, le glycogène musculaire se trouve abaissé sous l'influence de l'insuline.

B. REMARQUES CRITIQUES SUR LES RECHERCHES QUE NOUS VENONS D'ANALYSER

La première impression qui se dégage de l'ensemble des faits ci-dessus est que l'insuline administrée au chien normal, loin d'enrichir le foie en glycogène comme elle le fait chez

L'animal dépancréaté, provoque au contraire presque toujours un phénomène inverse. Mais faut-il en inférer que l'hormone peut exercer, par elle-même, ces deux actions contradictoires, ou qu'elle ne possède aucune influence directe sur le métabolisme hépatique et que les variations de la teneur en glycogène dépendent surtout du niveau de la glycémie ?

Il y a chez le chien normal un élément de complexité qui rend indéterminées les conditions expérimentales les plus serrées : la sécrétion endocrine de son propre pancréas, que nous avons de bonnes raisons de considérer comme adéquate à la réalisation des phénomènes nutritifs normaux, y compris le maintien d'une réserve glycogénique dans le foie. Dès lors un supplément d'insuline injecté peut être superflu et son intervention inopportune peut déclencher la mise en jeu de mécanismes régulateurs nerveux et humoraux (tels que la sécrétion d'une certaine quantité d'adrénaline) capables de produire une glycogénolyse. La diminution du taux du glycogène dans le foie ne devrait pas alors être imputée à l'insuline elle-même mais bien aux effets secondaires de son dosage excessif.

Nous reviendrons ultérieurement sur cette hypothèse qui a déjà été proposée par certains auteurs comme STAUB, GEELMUYDEN et d'autres, et nous les discuterons de plus près.

Bornons nous à faire remarquer pour le moment que si dans les expériences de VENDÉG l'action combinée de l'insuline et de l'injection de glucose en quantité suffisante pour produire l'hyperglycémie était nécessaire pour obtenir un dépôt de glycogène, ces conditions ne paraissent être ni nécessaires, ni suffisantes, puisque d'une part FRANK, NOTHMANN et HARTMANN ont vu la teneur en glycogène augmenter chez un chien normal à jeun pendant la phase d'hypoglycémie et que d'autre part RATHERY et ses collaborateurs n'ont jamais pu observer le même fait, bien que dans certaines de leurs expériences du glucose ait été administré à hautes doses à leurs animaux en même temps que l'insuline.

Le sens du phénomène, diminution ou augmentation de la

proportion de glycogène dans le foie serait-il commandé par le taux initial de cette substance, existant dans l'organe ? Certaines expériences de VENDÉG pourraient le faire croire. Mais alors comment expliquer les diminutions de la teneur du foie en glycogène sous l'influence de l'insuline et des injections de glucose, lorsque le taux initial est primitivement bas ?

Il semble bien que les résultats contradictoires doivent être imputés à un dosage inadéquat de l'hormone pancréatique. Comme l'ont montré beaucoup d'auteurs, la sécrétion d'insuline est en quelque sorte mise au ralenti chez l'animal soumis au jeûne depuis quelques jours ; et par là, les conditions remplies se rapprochent de celles de l'animal diabétique. N'a-t-on pas décrit le « diabète », la glycosurie, l'acidose du jeûne ? N'y a-t-il pas dans le jeûne certaines déviations du métabolisme analogues aux phénomènes qui caractérisent le diabète ? Cette idée qui a été soutenue en particulier par GEELMUYDEN permet de concevoir que si nous fournissons à l'animal soumis à l'inanition, la quantité supplémentaire d'insuline juste suffisante pour compenser le déficit que semble entraîner le jeûne prolongé, nous pouvons nous attendre « a priori » à enregistrer une élévation du glycogène hépatique.

C'est pour mettre cette hypothèse à l'épreuve, que nous avons entrepris nos expériences, les unes sur des chiens normaux à jeûn depuis 24 heures, anesthésiés, et recevant de fortes doses d'insuline, les autres chez des chiens soumis à l'inanition prolongée (7 jours) et recevant de petites doses d'insuline pendant des périodes variant entre 10 et 30 heures.

C. — EXPÉRIENCES PERONNELLES

1° *Influence de l'anesthésie seule (par morphine et Numal), sur la teneur du foie en glycogène*

Nous avons étudié l'effet de l'anesthésie seule à l'aide de morphine et Numal sur le glycogène hépatique. Pour cela quatre chiens furent utilisés. Le plan de l'expérience fut le sui-

vant : injection sous-cutanée (1 3 de cm³ par kg. de poids) d'une solution de chlorhydrate de morphine à 1 p. 100 ; une heure après, injection intra-veineuse de Numal (1/3 de cm³ par kg. de poids). Tout de suite après, on fait un 1^{er} prélèvement de foie, puis on suture la plaie abdominale. L'animal est réchauffé et cinq ou six heures après, le 2^{me} prélèvement de foie est effectué. Voici nos résultats :

Chien :

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4
<i>1^{er} prélèvement de foie :</i>				
Glycogène p. 100 } frais	2,675	2,445	1,345 ?	2,47
de tissu } sec	10,98	8,37	5,22	8,91
Teneur en eau p. 100 du poids frais.....	75,64	70,79	74,27	72,3
<i>2^e prélèvement de foie :</i>				
Glycogène p. 100 } frais	2,65	2,087	1,725	1,12
de tissu } sec.	10,35	7,31	7,40	4,25
Teneur en eau p. 100 du poids frais.....	74,41	71,45	76,71	73,7

Les chiffres de glycogène exprimés sur le tissu frais sont obtenus en faisant la moyenne des dosages effectués sur deux morceaux de foie pris au même instant côte à côte. Seul le premier prélèvement fait sur le chien N° 3 représente le résultat d'un seul dosage de glycogène. Si nous incorporons à ces 4 expériences les résultats obtenus dans la première partie de nos expériences sur les animaux N° 5 et N° 9, nous voyons que 4 fois sur 6, l'anesthésie et le choc opératoire ont été responsables d'une glycogénolyse hépatique qui atteint chez le chien N° 4, 54 p. 100, mais qui en moyenne fut de 34 p. 100. Chez le chien N° 1 le taux du glycogène n'a pas varié. Enfin, chez le N° 3 une augmentation a été enregistrée (nous faisons cependant des réserves sur ce dernier résultat).

	Chien :					
	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 9
Variations du glycogène hépatique par rapport au taux initial (p. 100) . . .	0.	— 14,5	+ 28?	— 54.	— 29.	— 39.

2° Influence de l'insuline sur le Glycogène hépatique et musculaire du chien normal

Nos expériences sont de deux types :

Le chien en état de postabsorption digestive (24 à 48 heures de jeûne) était *anesthésié* à l'aide de morphine et de Numal (morphine : 3 mmgr. par kg. de poids ; Numal : 1/3 de cc. par kg. de poids) et l'on étudiait l'action des *fortes doses* d'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire pendant une période de courte durée (12 heures ou moins dans certains cas).

Dans d'autres expériences, le chien était soumis à l'*inani-tion prolongée* (7 jours) puis on faisait un prélèvement aseptique de foie et de muscle sous anesthésie à l'éther ; on suturait les plaies et on injectait lorsque l'*effet de l'anesthésie était dissipé* de toutes *petites doses répétées* d'insuline pendant 10 à 26 heures ; dans un cas (chien N° 12) on a terminé l'expérience en injectant en même temps du glucose et de l'insuline.

Nous nous sommes servis soit d'insuline purifiée débarrassée de Vagotonine, soit d'Endopancrine (*).

a) Influence des fortes doses d'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien normal, anesthésié avec morphine et Numal, placé dans les conditions du jeûne de postabsorption.

Le plan de l'expérience proprement dite est calqué sur celui des expériences faites chez le chien dépancréaté anesthésié avec morphine et Numal. (voir p. 36).

(*) Comme l'a signalé DIDIER HESSE [16] p. 20, les solutions commerciales d'Endopancrine renferment une notable proportion de glucose (100 unités en contiennent 0 gr. 25) Cependant ces quantités de glucose ne peuvent pas être considérées, comme une cause d'erreur appréciable dans nos expériences.

Chien N° 5 : Poids 16 kg. 150 ; adulte âge moyen ; en bon état ; à jeûn depuis 22 heures.

8 h. 10' Glycémie 1 gr. p. 1000 ; 8 h. 15' morphine ; 9 h. 15' glycémie 0 gr. 96 p. 1000.

9 h. 25' Numal.

9 h. 55' 1^{er} prélèvement de foie ; 10 h. 1^{er} prélèvement de muscle.

11 h. 50' glycémie 0 gr. 96 p. 1000.

12 h. 05' 2^{me} prélèvement de foie ; 12 h. 15' 2^{me} prélèvement de muscle.

12 h. 20' injection sous-cutanée d'insuline débarrassée de Vago-tonine : (47 unités) ; 13 h. 55' glycémie 0 gr. 84 p. 1000 ; l'animal geint et l'on est obligé de lui injecter à nouveau 3 cm³ de Numal dans la veine saphène.

14 h. 40' glycémie 0 gr. 69 p. 1000.

15 h. 3^{me} prélèvement de foie ; 15 h. 10' 3^{me} prélèvement de muscle.

15 h. 40' glycémie 0 gr. 49 p. 1000 ; 16 h. 45' glycémie 0 gr. 45 p. 1000.

17 h. 20' 4^{me} prélèvement de foie ; 17 h. 25' 4^{me} prélèvement de muscle ;

17 h. 30' glycémie 0 gr. 49 p. 1000 ; 17 h. 40' : 45 unités d'insuline par voie sous-cutanée.

21 h. 15' glycémie 0 gr. 56 p. 1000.

21 h. 25' 5^{me} prélèvement de foie ; 21 h. 35' 5^{me} prélèvement de muscle.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe moyen gauche et les prélèvements de muscles sur le droit interne de la cuisse droite. Le chien n'a pas présenté de convulsions hypoglycémiques.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}	4 ^{me}	5 ^{me}
<i>Prélèvement de foie :</i>					
Glycogène p. 100 frais ...	5,04	3,54	3,135	2,835	2,42
de tissu sec	14,78	10,53	10,11	9,05	7,98
Teneur en eau p. 100 du poids frais.....	65,9	66,4	69,0	68,7	69,7
<i>Prélèvement de muscle</i>					
Glycogène p. 100 du tissu frais	0,77	0,52	0,403	0,23	0,206

Chien N° 6 : poids 8 kg. 690 ; adulte jeune en bon état.

Le 18-II-1937 on fait un 1^{er} prélèvement de foie, aseptiquement ; le soir le chien est vif et mange un morceau de viande.

Le 19 II-1937 il prend dans le courant de la matinée 75 gr. de viande, 25 gr. de pain, du bouillon et trois morceaux de sucre dissous dans l'eau de boisson. Température rectale 38°.

20-II-1937 : chien en excellent état , à jeun depuis 22 heures.

10 h. 05'. morphine ; 11 h. 05' Numal.

11 h. 40' 2^{eme} prélèvement de foie ; 11 h. 50', 2^{eme} prélèvement de muscle.

12h.0 glycémie 1 gr.34 p. 1.000; 12h.02' injection de 40 unités d'Endopancrine par voie sous-cutanée ; 13 h. 40' glycémie 0 gr. 45 p. 1000 ; 14 h. 40' glycémie 0 gr.40 p.1.000.

15h.40', 3^{eme} prélèvement de foie ; 16 h. 3^{eme} prélèvement de muscle.

16 h.30', glycémie 0 gr,43 p. 1000

18h. 20', 4^{eme} prélèvement de foie ; 18h. 25' 4^{eme} prélèvement de muscle.

18 h.05', glycémie 0 gr. 44 p. 1000.

Tous les prélèvements de foie on été effectués sur le lobe moyen gauche; tous les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	2 ^{me}	4 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>				
Glycogène frais.....	3,59	3,005	2,885	1,68
p. 100 de tissu sec.....	11,58	9,92	9,71	
Teneur en eau p. 100 du poids				
frais	69,0	69,7	70,3	
<i>Prélèvements de muscle</i>				
Glycogène p.100 de tissu frais		0,83	0,55	0,38

Chien n°7: Poids 9 kgr 490 ; adulte jeune ; en excellent état ; à jeûn depuis 40 h.

8h.20', glycémie 1gr.03 p.1000 ; 8h 25' morphine ; 9h 15' glycémie 1 gr. 96 p.1000 ; 9 h. 25, Numal.

10 h. 1^{er} prélèvement de foie; 10 h.25' 1^{er} prélèvement de muscle.

10h.40' glycémie 2gr.03 p.1000; 10h.41' injection intrajugulaire de 9 mgr. de vagotonine Santenaise, dissous dans 5 cm³ d'eau distillée.

11 h.30' glycémie 1gr. 28 p.1000 ; 11h.55' glycémie 1gr, 15 p. 1000 ; 14 h. 15' glycémie 0gr. 83 p. 1000.

15 h.30' glycémie 1gr.0 p.1000; 15 h.33' on injecte à nouveau 2 cm³, de Numal dans la jugulaire.

16h., 2^{eme} prélèvement de foie ; 16h.15' 2^{eme} prélèvement de muscle .

16h.20' glycémie 1gr.0p.1000; 16h.30' injection de 60 unités d'Endopancrine par voie sous-cutanée; 19h.25' glycémie 0 gr,58 p.1000; 21h.15' glycémie 0gr.485 p.1000.

21 h.55' 3^{eme} prélèvement de foie; 22 h.15' 3^{me} prélèvement de muscle; 22h.30' glycémie 0gr, 465 p.1000

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche, tous les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite. Le chien a présenté à plusieurs reprises des crises de polypnée que nous avons attribué à l'action de l'anesthésique sur le centre respiratoire.

		1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvements de foie</i>				
Glycogène p'100 de tissu	frais	1,565	1,13	0,283
	sec	6,16	4,25	1,11
Teneur en eau p. 100 du poids frais.		74,6	73,48	74,47
<i>Prélèvements de muscle</i>				
Glycogène p. 100 de tissu frais.		0,509	0,418	0,367

Chienne N° 9 : poids 12 kg. 470 ; adulte âge moyen ; bon état général ; à jeun depuis 19 heures.

10h. glycémie 0gr,67 p. 1000 ; 10.h03' morphine ; 11h12' glycémie 1gr,20 p. 1000.

11h15' Numal.

11h35' 1^{er} prélèvement de foie ; 11h50' 1^{er} prélèvement de muscle.

12h05' g'ycémie 1gr10 p. 1000 ; 14h20' glycémie 0gr,65 p. 1000.
14h30' 2^{eme} prélèvement de foie ; 14h.50' 2^{eme} prélèvement de muscle.

15h10' glycémie 0gr,65 p. 1000 ; 15h15' injection sous-cutanée de 100 unités d'insuline débarrassée de Vagotonine ; 17h.50' glycémie 0gr,34 p. 1000.

19h30' glycémie 0gr,31 p. 1000 ; 21h15' glycémie 0gr,31 p. 1000.
21h35' 3^{eme} prélèvement de foie ; 21h45' 3^{eme} prélèvement de muscle.

Puis l'animal est tué par section bulbaire ; son foie prélevé aussitôt pèse 447 gr.

Tous les prélèvements de foie ont été faits sur le lobe gauche et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite. Le chien n'a pas présenté de convulsions hypoglycémiques.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>			
Glycogène p. 100 du tissu frais	1,435	0,87	0,1895
sec.....	5,36	3,24	0,685
Teneur en eau p. 100 du poids frais..	73,24	73,22	72,34
<i>Prélèvements de muscle</i>			
Glycogène p 100 de tissu frais.....	1,12	0,91	0,82

Chien N° 10 : Les conditions expérimentales ont été relatées précédemment dans le chapitre Méthode et Technique (voir p. 33).

Ce chien nous a permis d'étudier la répartition du glycogène hépatique dans les différents lobes, et les variations consécutives à l'injection d'insuline, dans trois lobes différents. Nous résumons dans ce tableau les résultats obtenus, exprimés en glycogène pour 100 de tissu frais.

	1 ^{er} Prélèvement (avant insuline)	2 ^{me} Prélèvement (après insuline)
Lobe carré.....	2,42	
Lobe moyen gauche.....	2,54	1,625
Lobe gauche	2,39	1,80
Lobe de Spiegel gauche.....	2,05	
Lobe moyen droit.....	2,54	1,73
Lobe droit.....	2,57	
Lobe de Spiegel droit	2,14	

b) *Influence de l'insuline administrée à petites doses répétées sur le glycogène hépatique et musculaire du chien normal, éveillé et soumis à l'inanition prolongée [14] ; action de l'administration simultanée de glucose et d'insuline.*

Chien N° 11 : adulte jeune en bon état. L'animal prend son dernier repas le 27-X-1937 à 17 heures (poids 5 kg. 430) ; puis on le laisse dans sa cage sans nourriture ; eau de boisson à volonté.

Le 4 XI-1937 à 10 heures : poids 4 kg. 580 ; glycémie à 10 h. 20' = 1 gr. 05 p. 1000 , puis le chien est transporté sur la table d'opération et anesthésié à l'éther pour prélèvements aseptiques de foie et de muscle.

11 h. 15' 1^{er} prélèvement de foie ; 11 h. 30' 1^{er} prélèvement de muscle.

Le chien est réchauffé dans le thermostat réglé à 28°.

13 h. 30' glycémie 1 gr. 48 p. 100) ; l'effet de l'anesthésie est complètement dissipé. 13 h. 31' injection par voie sous-cutanée de 2 unités d'insuline débarrassée de Vagotonine ; 14 h. température rectale 38°2 ; le thermostat est maintenu à 24° ; 15 h. 30' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline ; 17 h. 30' glycémie 0 gr. 67 p. 1000 ; 17 h. 32' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline. L'animal est laissé à jeun dans le thermostat jusqu'au lendemain.

5 XI-1937. — L'animal est vif, il marche dans l'appareil ; en excellent état apparent. 8 h. 15' température rectale 39°1 ; 8 h. 30' glycémie 1 gr. 09 p. 1000 : 8 h. 31' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline ; 10 h. poids : 4 kg. 520. 10 h. 30' également 2 unités d'insuline.

12 h. glycémie 0 gr. 585 p. 1000 ; température rectale 38°2.

12 h. 15' : injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline.

Le chien a l'œil vif mais il est asthénique et n'a pas la force de se tenir sur les pattes ; pour le faire boire on est obligé de lui soutenir la tête et le tronc.

14 h. 15' injection sous-cutanée de 2 unités d'insuline.

Température rectale 37°8 ; 16 mouvements respiratoires et 80 pulsations cardiaques à la minute.

15 h. 10' glycémie 0 gr. 57 p. 1000. Le chien est de plus en plus

asthénique ; on le transporte sur sa couche jusqu'à la table d'opération et l'on fait les prélèvements sans anesthésie.

15 h. 20' 2^{me} prélèvement de foie ; 15 h. 30' 2^{me} prélèvement de muscle.

15 h. 40' on fait une ponction intracardiaque pour dosage de glycémie = 0 gr. 65 p. 1000 ; puis l'animal est tué par piqûre bulbairé ; son foie est aussitôt prélevé : poids 143 gr.

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>		
Glycogène p. 100 de tissu		
{ frais	0,075	0,835
{ sec	0,22	3,1
Teneur en eau p. 100 de poids frais	65,9	73,3
<i>Prélèvements de muscle :</i>		
Glycogène p. 100 de poids frais	0,26	0,53

Chien N° 12 : adulte jeune ; en bon état ; l'animal prend son dernier repas le 10-XI-1937 à 17 heures (Poids 11 kg. 320) ; puis il est mis dans une cage, au jeûne ; eau de boisson à volonté.

18-XI 1937 : poids 9 kg. 550 à 16 h. 35' ; on fait aseptiquement sous anesthésie à l'éther des prélèvements de foie et de muscle.

17 h. 1^{er} prélèvement de foie ; 17 h. 15' 1^{er} prélèvement de muscle.

Puis l'animal est réchauffé dans le thermostat réglé à 28°. A 18 h. 15' le chien est complètement réveillé ; on le place dans sa cage à la température du laboratoire (20°) ; il boit 200 cm³ d'eau durant la nuit.

19-XI 1937 : l'animal est d'apparence normale ; il est vigoureux ; va et vient dans le laboratoire. Température rectale : 39°1.

7 h. 30' glycémie 0 gr. 97 p. 1000 — 7 h. 32' injection sous-cutanée d'insuline débarrassée de vagotonine (4 unités) — 9 h. 30' 4 unités supplémentaires. 10 h. 30' T° rectale 38°5 ; 11 h. 30' glycémie 0 gr. 40 p. 1000 ; 11 h. 32' T° rectale 38°6 ; injection par voie sous-cutanée de 4 unités d'insuline.

12 h. 30' l'animal est extrêmement asthénique ; il ne peut se tenir droit et reste accroupi. A 13 h. 30' on le trouve souillé par ses fèces ce qui laisse supposer qu'il s'est produit une crise de convulsions hypoglycémiques ; cette hypothèse est confirmée par l'observation d'une crise typique qui se produit à 13 h. 45' et qui se prolonge pendant plusieurs minutes. On le transporte sur la table d'opération et l'on effectue un deuxième prélèvement sous anesthésie à l'éther.

14 h. 2^{me} prélèvement de foie ; 14 h. 10' 2^{me} prélèvement de muscle.

14 h. 11' injection intra-veineuse de 2 gr. de glucose dissous dans 20 cm³ d'eau distillée ; l'animal est aussitôt rétabli.

14 h. 30' il boit 100 cm³ d'eau contenant 3 morceaux de sucre en dissolution ; 14 h. 35' on le place dans le thermostat réglé à 32°.

15 h. injection par voie sous-cutanée de 4 unités d'insuline.

15 h. 25' le chien boit 50 cm³ d'eau contenant 4 morceaux de sucre. 16 h. 05' T° rectale 39° 6 ; 17 h. 10' glycémie 0 gr. 72 p. 1.000. On transporte l'animal sur la table d'opération ; anesthésie à l'éther et derniers prélèvements de foie et de muscle.

17 h. 30' 3^{me} prélèvement de foie ; 17 h. 40' 3^{me} prélèvement de muscle. Puis le chien est tué par section bulbaire ; son foie est aussitôt prélevé et pesé : 361 gr.

Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe moyen gauche ; les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}	3 ^{me}
<i>Prélèvements du foie :</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais}	1,98	2,59	2,73
sec	6,1	10,0	10,2
Teneur en eau p. 100 du poids frais..	67,9	74,3	73,4
<i>Prélèvements de muscle</i>			
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,501	0,285	0,446

Chien n° 13 : adulte jeune ; en très bon état.

Le 25-XI-1937 : Poids 10 kg. 160, l'animal prend son dernier repas à 15 h ; puis il est mis au jeûne dans sa cage ; eau de boisson à volonté.

2-XII-1937 : Poids 9 kgr. 020, en excellentes conditions.

10 h. 30' glycémie 0 gr. 735 p. 1000 ; le chien est placé sur la table d'opération et anesthésié à l'éther ; on effectue des prélèvements aseptiques de foie et de muscle.

11 h. 30' 1^{er} prélèvement de foie ; 11 h. 50' 1^{er} prélèvement de muscle.

Puis on réchauffe l'animal dans un thermostat réglé à 30°.

15 h. 05' glycémie 0 gr. 75 p. 1 000 ; T° rectale 39° 2.

15 h. 19' on injecte par voie sous-cutanée 3 unités d'insuline débarrassée de vagotonine. Le chien est complètement réveillé à 16 h. 15' ; il est vigoureux et boit spontanément 300 cm³ d'eau.

17 h. 05' glycémie 0 gr. 51 p. 1.000 ; on le laisse dans sa cage, jusqu'au lendemain ; il a à sa disposition un récipient rempli d'eau

3-XII-1937. Le chien est très vigoureux ; la température du laboratoire est de 20°. A 8 h. 40' la glycémie est de 0 gr. 88 p. 1.000 ; 8 h. 45' température rectale : 39° 3.

9 h. injection sous-cutanée d'insuline débarrassée de vagotonine (3 unités).

11 h. glycémie 0 gr. 46 p. 1.000 ; T° rectale 39° 4 ; 12 h. injection sous-cutanée de 3 unités d'insuline ; 14 h. 15' glycémie 0 gr. 38 p. 1.000 ; T° rectale 39° 2.

15 h. 15' injection sous-cutanée de 1,5 unité d'insuline.

16 h. 20' glycémie 0 gr. 42 p. 1.000.

Le chien est en excellent état ; il se promène dans le laboratoire puis se rend tout seul dans sa cage.

16 h. 30' injection sous-cutanée de 1,5 unité d'insuline.

A 17 h. on place l'animal sur la table d'opération pour faire un dernier prélèvement de foie et de muscle sous anesthésie à l'éther.

Des ouverture de la paroi abdominale, on constate un foie d'apparence normale ; les zones où le 1^{er} prélèvement avait été effectué ne sont pas nécrosées ; il n'y a pas de liquide dans le ventre, pas d'hémorragie ; par conséquent nous sommes dans des conditions expérimentales correctes.

17 h. 15' 2^{me} prélèvement de foie ; 17 h. 20' 2^{me} prélèvement de muscle.

17 h. 30' L'animal est tué par section bulbaire ; son foie est aussitôt prélevé et pesé : 237 gr.

L'animal n'a pas présenté de convulsions. Tous les prélèvements de foie ont été effectués sur le lobe carré et les prélèvements de muscle sur le droit interne de la cuisse droite.

	1 ^{er}	2 ^{me}
<i>Prélèvements de foie :</i>		
Glycogène p. 100 de tissu {frais	0,424	2,69
{sec	1,52	10,67
Teneur en eau p. 100 du poids frais	72,18	74,8
<i>Prélèvements de muscle</i>		
Glycogène p. 100 de tissu frais	0,4775	0,4065

III^{me} PARTIE.

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DE NOS RECHERCHES

Dans les pages qui suivent, nous nous proposons d'analyser nos résultats et d'expliquer, pourquoi ils diffèrent, sur quelques points, de ceux de certains expérimentateurs. Les principales questions que nos recherches vont nous permettre de discuter sont les suivantes :

1^o — Une certaine quantité de glycogène persiste-t-elle dans le foie du chien totalement dépancréaté ? Dans l'affirmative, quel en est l'ordre de grandeur ?

2^o — L'insuline provoque-t-elle toujours un enrichissement du foie en glycogène chez le chien totalement dépancréaté ? Si le phénomène n'est pas constant est-il possible de trouver les raisons des résultats négatifs ?

3^o — Chez le chien normal, l'action de l'insuline sur la teneur en glycogène du foie est-elle foncièrement inverse de celle que l'on constate chez le chien dépancréaté ? Ou bien s'agit-il seulement d'une apparence due à l'entrée en jeu de facteurs antagonistes, et dans certaines conditions expérimentales est-il possible d'observer chez le chien normal des phénomènes de même sens que chez l'animal diabétique ?

On nous objectera, sans doute, que nos expériences sont trop peu nombreuses pour trancher de telles questions. Elles n'ont porté en effet que sur douze chiens normaux et douze chiens dépancratés. Or, certains de nos prédécesseurs n'ont pu tirer de leurs recherches, sur un plus grand nombre d'ani-

maux, qu'une statistique de résultats de sens contradictoires, semblant indiquer que la mise en réserve du glycogène dans le foie n'est pas assez étroitement commandée par l'insuline, pour que cette hormone, administrée dans des conditions en apparence identiques, produise toujours les mêmes effets. A cette objection nous répondrons qu'en matière de recherches expérimentales, il est plus utile d'apporter un petit nombre de résultats concordants, en précisant les conditions dans lesquelles ils ont été observés et *peuvent être reproduits* que de récolter une ample moisson de faits d'une déconcertante variabilité.

En conséquence tous nos efforts ont tendu à réaliser des conditions expérimentales étroitement définies et telles qu'une *action positive* de l'insuline sur la mise en réserve du glycogène hépatique puisse toujours apparaître.

Nous attachons une très grande importance à l'état des animaux et nous avons toujours pris soin de le décrire avec quelques détails dans nos protocoles d'expériences. Il n'y a pas lieu de s'étonner en effet que l'insuline se montre incapable d'accumuler du glycogène dans le foie d'un chien *shocké*, refroidi, ou mal rétabli d'une opération antérieure subie peu de jours auparavant et présentant par exemple de la fièvre produite par des complications septiques ; des résultats négatifs obtenus dans de telles conditions ne signifient rien, et ne peuvent en aucune façon infirmer les résultats positifs acquis sur des animaux dont l'état général est resté bon malgré plusieurs agressions chirurgicales.

Les techniques opératoires jouent donc un grand rôle dans de semblables recherches. Celles dont nous nous sommes servis ont été décrites p. 29 ; il est inutile que nous reprenions leur justification et nous nous bornerons à dire que nous les considérons comme un des éléments essentiels des conditions expérimentales.

Examinons à présent les faits que nous avons recueillis en *sérialant les questions* :

A. — ETAT DE LA RÉSERVE DE GLYCOGÈNE CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

a) *Glycogène hépatique :*

Chez 10 chiens placés dans les conditions expérimentales suivantes : guéris complètement de leur plaie opératoire ; privés d'insuline depuis quatre à cinq jours, et mis alors au régime carné mais gardés à jeûn depuis 30 à 40 heures ; le rapport D/N dans l'urine étant à 2,8, le taux de glycogène hépatique a été dans tous les cas très abaissé. Le taux maximum que nous avons trouvé est de 0,26 p. 100 chez le chien N° 47. Comment comprendre dès lors le fait que RATHERY et ses collaborateurs ont constaté, chez certains de leurs animaux, la persistance de taux de glycogène beaucoup plus considérables ?

Nous pensons que la véritable raison tient à ce que ces auteurs ont continué à injecter de l'insuline à leurs animaux, la veille et, dans un cas, le jour même du prélèvement initial de foie et que le glycogène accumulé sous l'influence de l'hormone n'a pas encore eu le temps de disparaître dans de telles conditions. Pour mettre cette hypothèse à l'épreuve nous avons pris deux chiens (N° 44 et N° 45), placés dans les conditions précisées plus haut, avec cette différence que les injections d'insuline ne furent cessées que 24 heures avant la première prise de tissu. Les taux de glycogène trouvés dans le foie furent respectivement de 2,93 p. 100 et 1,91 p. 100.

RATHERY et ses collaborateurs ont cru pouvoir rejeter cette interprétation en faisant remarquer que certains de leurs animaux, bien que traités par l'insuline jusqu'à la veille du prélèvement de foie, avaient des taux de glycogène très faibles (0,01 à 0,2 p. 100) alors que d'autres en avaient conservé des quantités notablement plus importantes (jusqu'à 0,90 p. 100). Ils tendent à considérer ces variations individuelles comme la preuve que l'insuline n'est pas le seul facteur qui commande la mise en réserve du glycogène car des taux notables de cette substance peuvent persister en son absence.

Mais une telle argumentation ne tient pas suffisamment

compte de l'état de nutrition antérieur des animaux. Tous les chiens dépancréatés bien que traités pendant la période post-opératoire d'une manière identique sont loin de présenter un état général aussi satisfaisant. Certains, après un amaigrissement initial reprennent du poids sous l'influence de l'insuline et d'un régime alimentaire convenable, alors que d'autres, restent pendant longtemps dans un état beaucoup plus précaire. Il est logique d'admettre que les premiers possèdent dans leur foie une réserve de glycogène plus abondante que les seconds et doivent mettre un temps plus long à la perdre après la cessation du traitement insulinié.

Après suppression brusque des injections d'insuline, chez le chien totalement dépancréaté, le diabète ne s'installe pas d'emblée avec une intensité régulière. C'est ce que montrent l'étude du quotient respiratoire et les variations du rapport D/N dans les urines. Chez certains animaux il faut quatre et même cinq jours pour que le diabète puisse être considéré comme entré dans sa phase d'équilibre (glycosurie et rapport D/N constants).

D'après VERZAR, l'insuline ne disparaîtrait complètement de l'organisme que quatre jours après la dépancréatation. Toutefois d'après BEST, JEPHCOTT et SCOTT, on ne peut pas extraire des organes autres que le pancréas des quantités d'insuline décelables [4].

Comment interpréter alors la persistance d'une faible quantité de glycogène dans le tissu hépatique ? S'agit-il d'un reste de celui qui a été précédemment accumulé et qui résisterait à la glycogénolyse ? Ou bien le glycogène peut-il être synthétisé par la cellule hépatique, malgré l'absence d'insuline ? Dans ce dernier cas, l'appauvrissement du foie serait dû surtout à l'exagération de la glycogénolyse. Nos expériences ne permettent guère de répondre à cette question. Nous ferons remarquer toutefois que chez le chien N° 48 nous n'avons pu obtenir d'accumulation de glycogène dans le foie, malgré que l'animal ait été bourré de glucose, alors que par la suite,

l'administration simultanée de glucose et d'insuline permet d'obtenir un enrichissement ; ce qui montre bien que le foie était capable de le faire. Mais nous n'avons fait, il est vrai, qu'une expérience de ce type, et comme d'autre part S. G. MAJOR et F. C. MANN ont trouvé chez des animaux placés dans des conditions expérimentales voisines des nôtres une augmentation notable du foie en glycogène, après injection de glucose sans insuline, nous nous abstiendrons pour le moment de conclure sur ce point.

b) Glycogène musculaire

Chez les mêmes chiens dépancréatés que ceux dont nous avons parlé dans le paragraphe précédent (le N° 46 n'est pas compris par ce que les traces de glycogène trouvées n'ont pas été dosées) la moyenne des taux de glycogène musculaire trouvés fut de 0, 386 p. 100.

Chez les chiens N° 44 et N° 45 ayant reçu de l'insuline 24 heures avant le prélèvement de muscle, la moyenne des taux de glycogène musculaire fut de 0, 385 p. 100. Ces chiffres comparés à la moyenne (0, 867 p. 100) des taux de glycogène dosés chez quatre de nos chiens normaux (5, 6, 7, 9.) à jeûn depuis le même temps, confirment la diminution notable du glycogène du muscle chez le chien totalement dépancréaté, sur laquelle MINKOWSKI a insisté, et que RATHERY et ses collaborateurs ont retrouvée mais avec moins de constance.

c) Conclusions

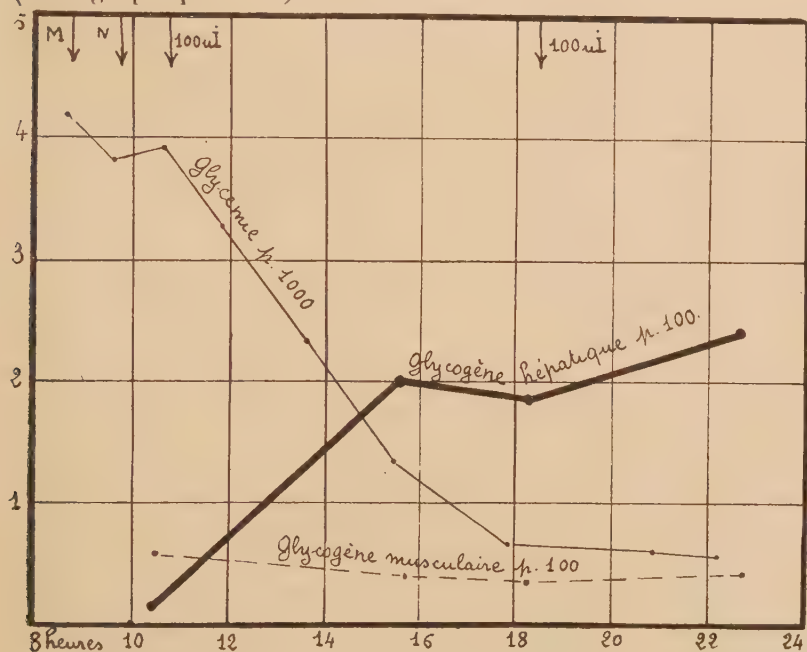
D'accord avec la plupart des auteurs dont nous avons analysé les travaux, nous considérons qu'en l'absence totale d'insuline le chien est incapable de conserver dans son foie une réserve de glycogène de quelque importance. Dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, le taux de glycogène hépatique n'a jamais atteint la proportion de 0, 3 p. 100 dans le tissu frais.

Quant au glycogène musculaire, nous l'avons toujours trouvé notablement abaissé dans les mêmes conditions.

B. — ACTION DE L'INSULINE SUR LA MISE EN RÉSERVE DU GLYCOGÈNE CHEZ LE CHIEN TOTALEMENT DÉPANCRÉATÉ

a) Glycogène hépatique

Cinq fois sur cinq chez le chien totalement dépancraté anesthésié à l'aide de morphine et de Numal, placé dans les conditions précisées dans le précédent paragraphe (dernière injection d'insuline remontant à quatre ou cinq jours), l'injection d'insuline a provoqué un enrichissement considérable du foie en glycogène malgré la prolongation du jeûn, l'animal ayant conservé un bon état physiologique pendant toute la durée de l'expérience. Le taux du glycogène est devenu huit à quinze fois supérieur à ce qu'il était avant (chiens N° 37, 38, 39, 41, 43). (Voir graphique N° 1).



Graphique N° 1

Chien dépancraté N° 39 : dépancréation totale le 18-XII-1936. Expérience le 8-I-1937 à 8 heures : poids 15 kg 170; à jeun depuis 24 heures; insuline supprimée depuis 95 heures.

M = morphine ; N = numal ; uI = unités d'insuline.

RATHERY et KOURILSKY avaient déjà, dans des expériences de type analogue, constaté ce phénomène, mais ils ont insisté sur son inconstance. Rappelons en effet que chez la moitié de leurs chiens, le taux du glycogène hépatique loin de s'élever après administration d'insuline, resta à peu près stationnaire ou s'abaissa. Il nous semble peu logique d'admettre que l'hormone pancréatique puisse produire par elle-même des effets aussi opposés. Avant d'en être réduit à cette conclusion il faudrait être certain qu'aucune cause perturbatrice n'est venue contrecarrer dans certains cas l'action de l'insuline.

Il est impossible de savoir si dans les recherches de RATHERY et KOURILSKY il n'en a pas été ainsi, faute de détails assez explicites, dans le mémoire original de ces auteurs, sur l'état des animaux au cours de leurs expériences, mais on peut le supposer, d'après la phrase suivante : «.... il est inutile d'insister sur la difficulté qu'offrent les recherches en série par lobectomies successives chez les animaux dépancréatés, qui supportent beaucoup moins bien de tels traumatismes opératoires que les animaux normaux — quelque satisfaisant que soit leur état général avant l'expérience. »[34] (p. 93)

Nous avons constaté pour notre part les faits suivants : chez la chienne N° 42 à qui on avait déjà prélevé du foie deux jours avant, puis le matin de l'expérience, et qui était très shockée, l'administration d'insuline ne produisit pas d'accumulation de glycogène (nous faisons toutefois quelques réserves sur ce résultat, car le dernier prélèvement de tissu hépatique fut effectué 30 minutes après la mort). Mais chez le chien N° 44 les faits sont plus démonstratifs. Dans la première partie de l'expérience, qui dura en tout 12 heures environ, il y eut d'abord sous l'influence de l'insuline un enrichissement progressif du foie en glycogène qui passa de 2,935 p. 100 à 3,11 p. 100 puis à 3,445 p. 100. Mais par la suite, l'état de l'animal devint précaire, sa respiration devint irrégulière, et un quatrième prélèvement de tissu hépatique effectué cinq minutes avant la mort montra l'abaissement de la quantité de glycogène précédemment

accumulée à 1,935 p. 100. Ces phénomènes inverses ne semblent pas devoir être attribués ici aux variations de la glycémie, car celle-ci était déjà très basse au moment du second prélèvement et elle se maintint à un niveau à peu près constant jusqu'à la fin de l'expérience. L'explication la plus plausible des faits est que l'effet normal de l'insuline ne peut être observé chez un animal mourant.

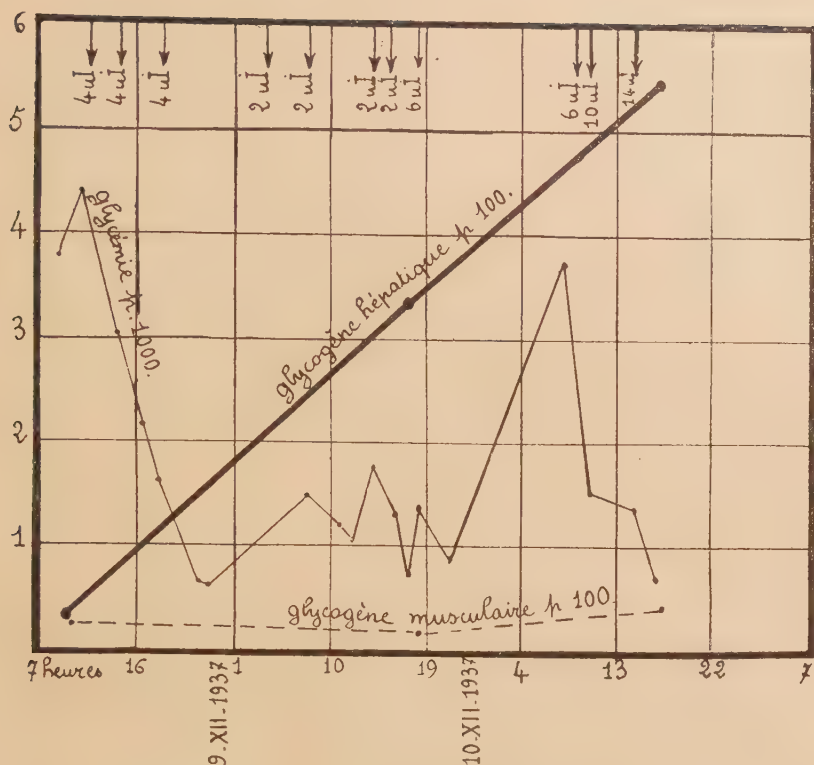
RATHERY et KOURILSKY ont avancé aussi une autre hypothèse pour expliquer l'inconstance de leurs résultats. Pour eux l'insuline tendrait à augmenter le taux de glycogène hépatique quand il est primitivement bas, à l'abaisser au contraire quand il est initialement élevé. Il ne s'agirait cependant pas là d'une règle absolue. (loc. cit. p. 91). Nous avons effectivement constaté nous-mêmes dans une expérience sur un chien dépancréaté (N° 45) traité par l'insuline jusqu'à la veille du prélèvement de foie que l'anesthésie provoque un abaissement important du taux initial de glycogène de 1,91 p. 100 à 1,26 p. 100 et que cette chute fut seulement enrayée par l'insuline, mais non remplacée par une élévation, les deux prélèvements ultérieurs effectués au cours de l'action de l'hormone ayant donné respectivement des taux de 1,04 et 1,06 p. 100. L'état de l'animal était pourtant resté bon jusqu'à la fin. Il semble donc qu'il soit plus difficile de mettre en évidence sous l'influence de l'insuline une accumulation de glycogène quand le foie en contient déjà une certaine quantité. Remarquons pourtant que chez le chien N° 44 le taux initial de glycogène était plus élevé que chez le chien N° 45 ce qui n'empêcha pas le glycogène d'augmenter pendant la première phase de l'expérience. Mais il est permis de se demander si dans les expériences extemporanées où les animaux sont maintenus sous l'effet prolongé d'un anesthésique tel que le chloralose ou le Numal, les conditions sont toujours bien favorables à la mise en réserve d'une quantité importante de glycogène et nous croyons que des conditions plus physiologiques doivent permettre d'observer des accumulations plus considérables de cette substance sous l'action de l'hormone pan-

créatique. Il est en effet remarquable qu'il a fallu employer chez les animaux anesthésiés au Numal, des doses d'insuline très élevées (100 unités et plus chez des chiens de taille moyenne) pour obtenir, malgré l'état de jeûne, un abaissement important de la glycémie et une élévation de glycogène dans le foie.

Nous avons donc cherché à réaliser un type d'expérience moins critiquable chez le chien N° 47. L'animal subit trois prélèvements de foie sous anesthésie à l'éther. Dans l'intervalle de chaque intervention chirurgicale il était complètement réveillé et, bien qu'affaibli, présentait un état général suffisamment bon pour aller et venir dans le laboratoire. Il fut maintenu à jeûn et soumis à l'influence de petites doses répétées d'insuline pendant 30 heures. Au cours de cette période le glycogène hépatique passa de 0,26 p. 100 sur le tissu frais (0,841 p. 100 sur le tissu sec) à 3,41 p. 100 sur le tissu frais (12,26 p. 100 sur le tissu sec). La glycémie avait été maintenue entre les taux extrêmes de 1 gr. 61 p. 1000 et 0 gr. 62 p. 1000 bien que l'animal n'ait reçu que 20 unités d'insuline en sept fois. (voir graphique N° 2)

A l'état de jeûne, on peut par conséquent, à l'aide de l'insuline, obtenir une accumulation de glycogène assez importante ; mais ce résultat a comme conséquence, une asthénie considérable de l'animal et un épuisement caractéristique. On sait d'autre part que chez l'animal insuliné et nourri, il se produit un très gros dépôt de glycogène dans le foie. Nous avons essayé de saisir sur le fait, l'action combinée de l'insuline et du sucre en prolongeant l'expérience citée plus haut sur le chien N° 47. Chez cet animal l'administration simultanée de glucose et d'insuline jointe à l'ingestion de viande a réussi non seulement à conserver le taux de glycogène hépatique accumulé avec l'insuline seule, mais encore elle éleva en 23 heures ce taux à 5,445 p. 100 sur le tissu frais, soit 19,72 p. 100 sur le tissu sec !

Mais l'accumulation de glucose sans insuline n'est-elle pas capable de provoquer une accumulation de glycogène dans le foie ? Chez le chien N° 48 l'ingestion (54 gr.) et l'injection intra-



Graphique N° 2

Chien dépancréaté N° 47 : dépancréatation totale le 8-XI-1937. Début de l'expérience le 8-XII-1937 à 8 heures : poids 17 kg 650 ; à jeûn depuis 39 heures ; insuline supprimée depuis 119 heures ; dans la deuxième partie de l'expérience, administration de nourriture et de glucose ; animal anesthésié à l'éther au moment des prélèvements de tissu, éveillé le reste du temps — UI = unités d'insuline.

veineuse (4 gr.) de glucose n'a pas produit en 22 heures d'accumulation de glycogène dans le foie, bien que le sucre du sang se soit élevé à 6,99 p. 1.000. Par contre l'injection d'une insuline purifiée titrant environ 20 unités par milligramme combinée à l'ingestion (9 gr.) et à l'injection (2 gr., 2) de glucose amena en cinq heures une augmentation notable du glycogène jusqu'à 0,968 p. 100 du tissu frais soit 2,89 p. 100 calculé sur le tissu sec.

b. Glycogène musculaire

Dans les dix cas où l'on préleva du muscle avant et après l'action de l'insuline chez le chien dépancréaté, on enregistra neuf fois une diminution très nette du glycogène musculaire : cette diminution fut en moyenne de 25 p. 100. Dans un cas (chien N° 41) le glycogène augmenta légèrement dans la première partie de l'expérience pour revenir ensuite au taux initial.

En présence de cette diminution la question se pose de savoir si le glycogène hépatique accumulé ne peut pas provenir d'une mobilisation du glycogène musculaire jointe au sucre sanguin disparu au cours de l'hypoglycémie. Prenons par exemple le cas typique du chien N° 47, pendant la première partie de l'expérience : le poids du foie était de 940 gr. ; le glycogène s'est élevé sous l'influence des injections d'insuline de 0,26 p. 100 à 3,41 p. 100 ; soit une accumulation de 29 gr.,61 de glycogène pour tout l'organe.

Calculons la perte de glycogène pour la masse des muscles en admettant qu'ils ont tous une teneur égale. Si 50 p. 100 représente la proportion de la masse totale des muscles par rapport au corps entier, la diminution du glycogène après insuline étant de 0,114 p. 100, cela représente pour un poids corporel de 17 kg. 650 une masse musculaire de 8 kg. 825 et une perte en glycogène musculaire de 10 gr.,06. Le glucose sanguin au départ était de 3gr.78 p. 1.000 et son taux le plus bas a été de 0gr.62 p. 1.000 ; soit une chute glycémique de 3 gr.16 p. 1000. Or la masse sanguine peut être évaluée au treizième du poids du corps soit 1.357 gr., ce qui représente une disparition de glucose de 4gr.288 équivalente à 3 gr. 971 de glycogène. Par conséquent : 15 gr. 576 de glycogène accumulés dans le foie ne peuvent pas être expliqués par la perte en glycogène musculaire et par la quantité de sucre sanguin disparue pendant l'action de l'insuline.

c. Conclusions

A notre avis il n'est pas douteux que l'insuline favorise de façon puissante la mise en réserve du glycogène dans le foie

chez le chien totalement dépancréaté. Il n'est pas nécessaire de lui attribuer une action parfois inverse pour expliquer les faits contradictoires mentionnés par certains auteurs. Ces contradictions paraissent tenir surtout à la réalisation incomplète des conditions expérimentales indispensables pour obtenir des résultats positifs. Si l'on prend soin d'utiliser des animaux bien guéris du traumatisme opératoire, grâce à un régime alimentaire convenable et à un traitement insulinién bien réglé ; si l'on déclenche chez eux, par suppression de ce traitement un diabète typique pur de toute complication et qu'on le laisse évoluer pendant quatre à cinq jours jusqu'à ce que le rapport D/N dans les urines ait pris une valeur voisine de 2, 8 pour un régime carné, l'insuline produit toujours une accumulation très notable de glycogène dans le foie, même si l'animal est à jeûn depuis 30 à 40 heures et se trouve donc à l'état de post-absorption digestive.

Dans les mêmes conditions l'insuline produit une diminution du taux du glycogène musculaire.

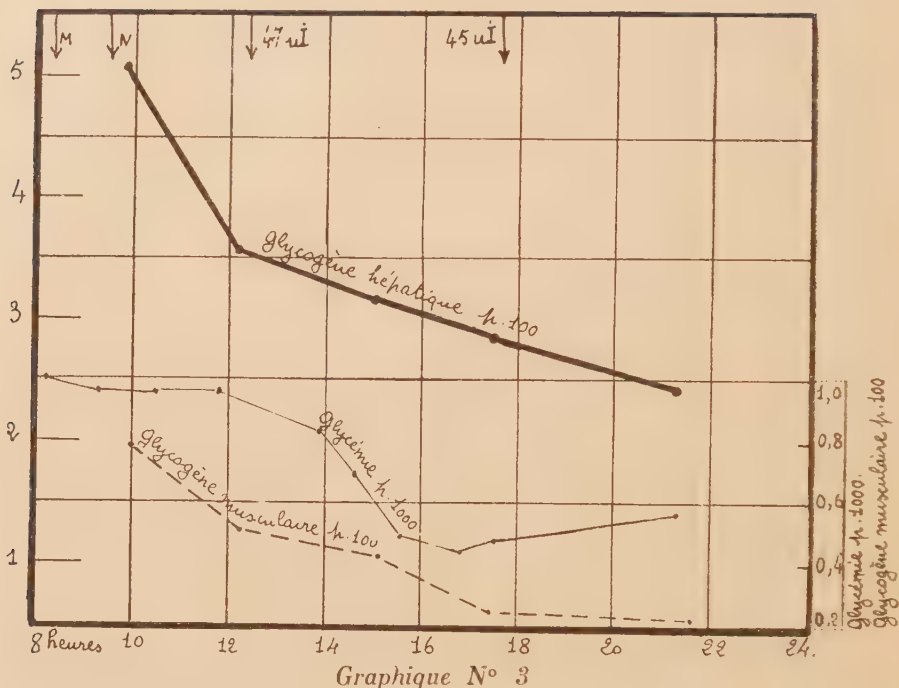
C. — ACTION DE L'INSULINE SUR LA RÉSERVE DE GLYCOGÈNE DU CHIEN NORMAL

a. Glycogène hépatique

Chez cinq animaux anesthésiés à l'aide de morphine et de Numal après avoir été soumis à un jeûne de 24 à 48 heures, l'insuline injectée à fortes doses n'a pas empêché la chute du glycogène hépatique pendant la prolongation du jeûne et de l'anesthésie (voir graphique n° 3).

Les appauvrissements du foie en glycogène (en moyenne 59 p. 100 du taux initial) dépassèrent notablement les diminutions que nous avons enregistrées dans les mêmes conditions mais sans injection d'insuline (34 p. 100 du taux initial). Nous sommes d'accord sur ce point avec la majorité des auteurs.

Ce phénomène est au premier abord paradoxal et on cherche à comprendre pourquoi l'animal réagit à l'insuline d'une



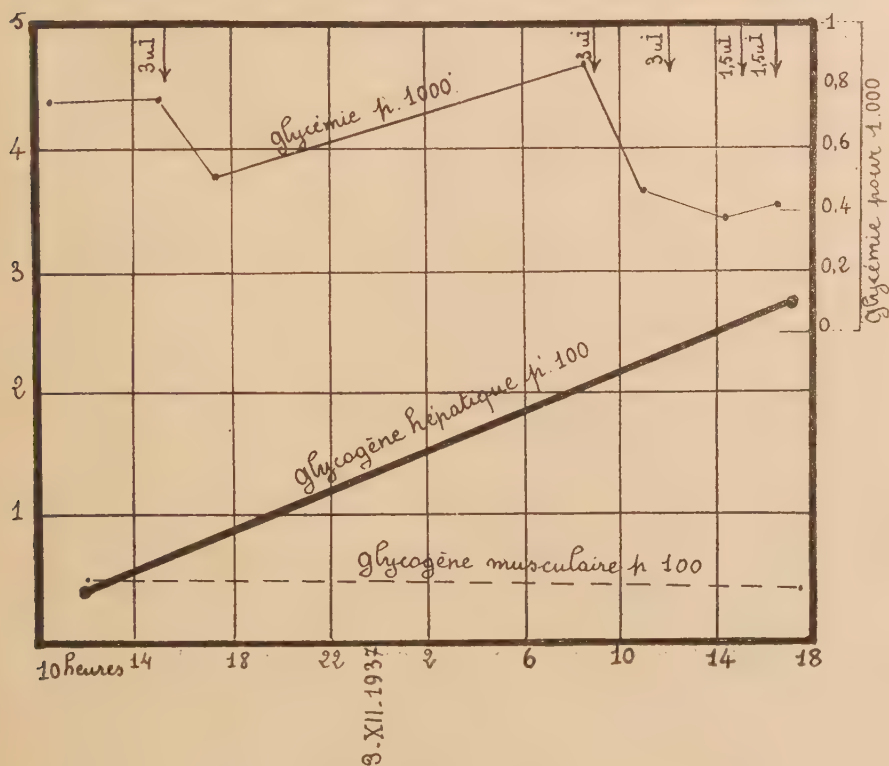
Chien normal N° 5 : Poids 16 kg 150 ; à jeûn depuis 22 heures ; anesthésié avec morphine (M) et numal (N); uI = unités d'insuline.

façon différente de l'animal dépancréaté. Plusieurs hypothèses explicatives viennent à l'esprit.

On peut supposer que l'animal normal possède déjà une certaine réserve de glycogène et qu'au delà d'un certain taux l'insuline se montre incapable d'enrichir davantage le foie, tout au moins à l'état de jeûne. On pourrait attribuer aussi à l'hormone une action réversible tendant à établir un niveau de glycogène plus ou moins élevé suivant la quantité de sucre disponible. Mais nous retiendrons surtout une troisième hypothèse. Il y a de bonnes raisons de penser que le pancréas de l'animal normal proportionne étroitement sa sécrétion interne à l'équilibre nutritif ; on conçoit alors que si l'on injecte un supplément d'insuline, on risque de déclencher des mécanismes régulateurs de lutte contre l'hypoglycémie, par exemple

une décharge d'adrénaline, surtout si cette hypoglycémie se produit brutalement. Dans ce cas, la glycogénolyse devrait être attribuée à l'adrénaline et non à l'insuline elle-même.

C'est pour mettre ces suppositions à l'épreuve que nous avons fait sur le chien normal des expériences d'un autre type qui nous ont montré la possibilité d'obtenir un enrichissement du foie en glycogène chez le chien normal, sous l'influence de l'insuline, dans certaines conditions. Rappelons brièvement ce qui caractérise ces expériences (14). Les trois animaux (chiens N° 11, 12, 13) qui ont été utilisés avaient été soumis au préalable à un jeûne de 7 jours. Après un premier prélèvement de foie effectué sous



Graphique N° 4

Chien normal N° 13 : Poids 9 kg 020 ; à jeûn depuis 164 heures animal anesthésié à l'éther au moment des prélèvement de tissu, éveillé le reste du temps. ul = unités d'insuline.

anesthésie à l'éther et destiné à connaître le taux de glycogène initial, ces chiens rapidement réveillés et en excellent état physiologique, reçurent à plusieurs reprises de petites doses d'insuline (2 à 4 unités). Dans ces conditions nous avons constaté par un second prélèvement de tissu hépatique l'accroissement de la réserve de glycogène (voir graphique N° 4). A notre connaissance seuls FRANK, NOTHMANN et HARTMANN avaient publié avant nous un fait analogue chez un chien anesthésié, à jeûn depuis cinq jours.

L'enrichissement du foie en glycogène est du même ordre que celui qui est obtenu chez l'animal dépancréaté soumis à des injections d'insuline. Chez le chien N° 11 le taux de glycogène a été plus que décuplé ; chez le chien N° 13 il a été plus que quintuplé. Chez le chien N° 12 l'accroissement n'a été que de 30 p. 100, mais il faut noter que chez cet animal l'expérience a eu une durée plus courte en raison des convulsions hypoglycémiques qui l'ont interrompue prématurément.

Ces faits montrent à notre avis que la différence de comportement du chien normal et du chien dépancréaté soumis à l'action de l'insuline est davantage quantitative que qualitative. Il suffit en effet de placer l'animal normal dans des conditions telles que l'insuline puisse manifester sa véritable action, pour observer chez lui les mêmes phénomènes que chez le dépancréaté. En soumettant l'animal normal à un jeûne préalable assez prolongé (7 jours dans nos expériences) nous le mettons en état d'hypoinsulinémie. De petites doses répétées d'insuline, agissant pendant plusieurs heures, insuffisantes pour déclencher des mécanismes régulateurs violents (qui n'interviennent sans doute que si de grandes chutes glycémiques se produisent brutalement) peuvent alors relever le taux du glycogène hépatique préalablement abaissé par le jeûne. Mais pour que le phénomène apparaisse dans toute sa netteté il est nécessaire de réunir les conditions les plus favorables : absence d'anesthésie pendant l'action de l'hormone d'une part, doses d'insuline fractionnées et juste suffisantes pour compenser le

déficit de la sécrétion interne du pancréas provoquée par le jeûne prolongé d'autre part.

b. Glycogène musculaire

Nous avons enregistré d'une façon constante sous l'influence de fortes doses d'insuline, chez le chien anesthésié à l'aide de morphine et de Numal une chute du glycogène musculaire qui en moyenne fut de 45 p. 100. Chez les 3 chiens à jeûn depuis 7 jours, soumis à de petites doses d'insuline, on enregistra dans deux cas une diminution, dans un cas une nette augmentation (chien N° 11).

c. Conclusions

Nos recherches sur le chien normal nous permettent donc de souscrire à l'opinion qui a été clairement exprimée par STAUB (ref. 37 p. 612 et p. 652) et soutenue également par GEE-MUYDEN (ref. 19 p. 125). Elles renforcent cette manière de voir par de nouveaux arguments expérimentaux.

Le mécanisme d'action de l'insuline est bien le même chez le chien normal et chez le chien dépancréaté, *mais à des doses différentes*. Celles qui conviennent à l'animal diabétique sont beaucoup trop élevées pour l'animal normal et agissent chez lui de façon « toxique », en provoquant probablement l'entrée en jeu de mécanismes régulateurs nerveux et humoraux dont les effets occupent alors le devant de la scène. Quand l'insuline est administrée au chien normal à doses convenables, adéquates à ses besoins, elle enrichit le foie en glycogène tout comme chez le chien dépancréaté.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'influence de l'insuline sur la teneur en glycogène de l'organisme et particulièrement du foie et des muscles a déjà été étudiée par de très nombreux expérimentateurs qui ont obtenu des résultats souvent contradictoires.

Dans cette thèse nous nous sommes efforcés, en limitant le sujet aux recherches qui ont été faites sur le chien, de donner un exposé critique complet des travaux publiés sur cette question et, après avoir dégagé les faits encore sujets à controverses, nous avons tâché d'éclairer par une contribution expérimentale personnelle les côtés obscurs du problème.

Les techniques chirurgicales et chimiques que nous avons utilisées nous ont permis de contrôler à plusieurs reprises la teneur du foie et des muscles, chez chacun des animaux normaux ou dépancratés que nous avons soumis à l'action de l'insuline, en réduisant au minimum les traumatismes opératoires. De petits fragments de foie et de muscles étaient prélevés à l'aide du bistouri électrique et les dosages de glycogène étaient effectués sur des poids de tissu de 400 à 450 milligrammes à l'aide d'une microméthode (dérivée de celle de Pflüger) dont la précision s'est montrée satisfaisante.

La discussion des recherches de nos devanciers et celle de nos propres expériences nous permet d'aboutir aux conclusions générales suivantes :

1° -- *En l'absence complète d'insuline*, la réserve glycogénique du foie chez le chien est *toujours* considérablement réduite. De petites quantités de glycogène persistent généralement dans

l'organe, mais elles ne dépassent pas les taux extrêmes de 0,2 à 0,3 p. 100 du tissu frais.

Nous entendons par les termes « absence complète d'insuline » les conditions que l'on peut réaliser chez le chien par une extirpation *totale* (stricto-sensu) du pancréas, datant de cinq jours au moins ou mieux encore de trois semaines à un mois et davantage, l'animal étant alors bien guéri de l'opération chirurgicale par un traitement insulinién convenablement réglé ; dans ce second cas, les injections d'insuline doivent être suspendues depuis au moins cinq jours pour qu'il ne reste pas trace dans l'organisme soit de l'hormone elle-même, soit de son action sur le métabolisme.

Le taux de glycogène musculaire est abaissé dans les mêmes conditions d'une façon notable, quoique proportionnellement beaucoup moins.

2° — Chez le chien totalement dépancréaté, l'insuline produit une accumulation de glycogène dans le foie. Ce phénomène est d'une ampleur remarquable, le taux initial du glycogène pouvant être plus que décuplé en quelques heures. Nous le considérons comme constant et nous croyons qu'il peut être reproduit à coup sûr, si l'on se place dans les conditions expérimentales que nous avons précisées. Le taux du glycogène musculaire diminue généralement sous l'influence de l'insuline chez l'animal à jeûn.

3° — Chez le chien normal, l'action de l'insuline sur le glycogène hépatique semble au premier abord inverse de celle qu'on observe chez le chien dépancréaté. Mais ce paradoxe disparaît dans certaines conditions expérimentales. En soumettant le chien normal à un jeûne préalable d'une durée suffisante et en lui injectant de faibles doses d'insuline, on peut observer chez lui une augmentation de la teneur du foie en glycogène tout comme chez le chien dépancréaté. Quand l'insuline *semble* agir d'une manière opposée, c'est qu'elle a été administrée à trop fortes doses ; des mécanismes régulateurs anta-

gonistes masquent alors vraisemblablement les véritables effets de l'insuline sur le métabolisme hépatique.

4° — La mise en réserve du glycogène dans le foie nous paraît être un des éléments principaux du mécanisme d'action de l'hormone secrétée par le pancréas et cette propriété appartient bien à l'insuline elle-même, car l'insuline purifiée, débarrassée de la « vagotonine » présente dans certaines préparations commerciales, est parfaitement capable de provoquer une importante accumulation de glycogène hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

(Liste des noms d'auteurs par ordre alphabétique. Cette liste ne mentionne que les mémoires spéciaux se rapportant à l'étude de l'influence de l'insuline, sur la glycogène hépatique et musculaire du chien normal ou totalement dépancréaté.)

1. ABRAMI, M^{me} BERTRAND-FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER HESSE et M^{me} CLOSON-LAURENT. — Actions comparées de l'insuline sur le glycogène et sur les lipides du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 513-515.
2. M. D. ANDERSON et A. B. ANDERSON. — Insulin und Glycogenbildung. *Ergebnisse der Physiologie*. 1929, 29. Band, 370-391.
3. F. G. BANTING, C. H. BEST, J. B. COLLIP, J. HEPBURN, J. J. R MACLEOD et E. C. NOBLE. — Preliminary studies of the physiological effects of insulin. *Trans. Roy. Soc. of Canada.*, 1922, 16 V-18.
4. C. H. BEST, C. M. JEPHCOTT et D. A. SCOTT. — Insulin in tissues other than the pancreas. *Amer. Journ. of Physiol.* 1932, Vol 100, N° 2, 285-294.
5. C. H. BEST. — The role of the liver in the metabolism of carbohydrate and fat. II The liver and carbohydrate metabolism. *The Lancet*. 1934, 1. 1216-1221.
6. R. C. BODO et I. NEURWITH. — Relation of insulin to liver glycogen. *Amer. Journ. of Physiol.* 1933. Vol 103, 5-17.
7. R. C. BODO, F. CO TUI et L. FARBER. — Liver glycogen storage in diabetic animals. *Amer Journ. of Physiol.* 1933, Vol. 103, 18-24.
8. J. L. BOLLMANN et F. C. MANN. — Utilisation of various carbohydrates by the depancreatized animal. *Amer. Journ. of Physiol.* 1934, Vol. 107, 183-189.

9. M. BÜRGER et H. KOHL. — Über Kristallinisches Insulin. 6. Über die Einwirkung kristallinischen Insulins auf den glykogengehalt der Leber. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.* 1935, 178, 269-281.
10. M. CHAIGNE. — Recherches biochimiques sur le Glycogène des Invertébrés. *Thèse doct. Pharm. Bordeaux*, 1934.
11. C. F. CORI. — Mammalian Carbohydrate Metabolism. *Physiol. Rev.* 1931, Vol. XI, N° 2; April; 143-275.
12. P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER. — Méthode permettant d'étudier parallèlement les variations de la teneur en glycogène et en lipides du foie par de multiples prélèvements chez un même chien. *C. R. Soc. Biol.* 1937, CXXIV, 637-638.
13. P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES et P. MONNIER. — Premiers résultats d'une étude parallèle de la teneur en glycogène et en lipides du foie chez un chien normal ou totalement dépancréaté. Influence de l'insuline sur le taux du glycogène hépatique et musculaire à l'état de jeûne. *Communication au Onzième Congrès de l'Association des Physiologistes*. Paris. 7-9 Juin 1937. (*Ann. Physiol. et Physicochim. biol.* 1937, Tome XIII, n° 4, 997-1.007.
14. — P. CRISTOL, L. HÉDON, A. LOUBATIÈRES, et P. MONNIER. — Enrichissement en glycogène et appauvrissement en lipides du foie, chez le chien normal à jeun, sous l'influence de doses d'insuline faibles et répétées. *C. R. Soc. Biol.* 1938, CXXVII, 33-35.
15. E. W. CRUICKSHANK. — On the production and utilization of glycogen in normal and diabetic animals. *Journ. of Physiol.* 1913, XLVII, 1.
16. DIDIER HESSE. — Foie et insuline. Recherches Expérimentales sur les destinées du Glycogène Hépatique. Insuline et fonction lipogénique du foie. *Thèse Doct. Méd.*, Paris 1936.
17. V. G. FOGLIA et R. FERNANDEZ. — Pancréas et formation du glycogène musculaire aux dépens du glucose. *C. R. Soc. Biol.* 1934, CXV, 330-332.
18. E. FRANK, M. NOTHMANN et E. HARTMANN. — Chemische und mikroskopische Untersuchungen über das Verhalten des Glykogens in der Leber unter der Einwirkung des Insulins. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.* 1928, Band 127, 35-46.

19. H. CHR. GEELMUYDEN. — Über einige Fragen und Aufgabender Diabetesforschungnebst Richtlinien einer stoffwechselphysiologischen Theorie des Diabetes mellitus. *Ergebnisse der Physiologie*. 1930, 30 Band, 1-125.
20. E. HÉDON. — *Travaux du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Montpellier de 1889-1898*. Doin, édit, Paris.
21. E. HÉDON. — Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. *Archives de Physiologie*, 1892, 245-258.
22. E. HÉDON. — Action de l'insuline sur le dépôt du glycogène dans le foie chez le chien totalement dépancréaté en état d'inanition. *C. R. Soc. Biol.* 1925, XCIII, 596.
23. E. HÉDON. — Action de la sécrétion interne du pancréas sur la formation et le dépôt du glycogène hépatique. *Second vol. jubilé dédié à Charles Richet*. Peyronnet, édit Paris 1926, p. 41-44.
24. L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES. — Du glycogène peut-il s'accumuler dans le foie d'un chien totalement dépancréaté sous l'influence d'une insuline dépourvue d'action vogotonisante ? *C. R. Soc. Biol.* 1935, CXIX, 358-360.
25. A. LOUBATIÈRES. — Etude d'une technique de dosage duglycogène hépatique et musculaire sur des quantités minimales de tissu. *C. R. Soc. Biol.* 1937, CXXIV, 699-700.
26. J. J. R. MACLEOD. — Insulin and Diabetes. A general statement of the physiological and therapeutic effects of insulin. *British Medical Journal*. 1922, 2, p. 833.
27. J. J. R. MACLEOD. — Carbohydrate Metabolism and Insulin (*Monographie*). Longmans Green et C^{ie} édit, Londres, 1926 ; 357 pages.
28. S. G. MAJOR et F. C. MANN. — The formation of glycogen following pancreatectomy. *Amer. Journ. of Physiol.* 1932, Vol. 102, 409-421.
29. V. MEHRING et MINKOWSKI. — Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol* 1889, Band XXVI.
30. O. MINKOWSKI. — Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.* — 1893 Band XXXI, 4/5, S. 85.
31. N. PAULESCO. — Le glycogène dans le diabète par l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.* 1920, LXXXIII, p. 562.

32. PFLÜGER. — Article Glycogène. *Dictionnaire Physiologie Ch.* RICHET. Tome VII, 1907.
33. F. RATHERY et R. KOURILSKY avec la collaboration de Mlles S. GIBERT et Yv. LAURENT. Insuline et Glycogène (1^{er} mémoire). Etude chez le chien normal. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.* 1930, Tome VI, n° 1 p. 32-72.
34. F. RATHERY et R. KOURILSKY avec la collaboration de Mlles S. GIBERT et Yv. LAURENT. Insuline et Glycogène (2^{eme} mémoire). Etude chez le chien dépancraté, inanitié ou phloridziné. Conclusions générales touchant le rôle du glycogène. *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.* 1930, Tome VI, n° 1, p. 73-128.
35. F. RATHERY, Mlles S. GIBERT et Yv. LAURENT. — Insuline et Glycogène (3^{me} mémoire). *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.* 1932, Tome VIII, n° 3, p. 492-534.
36. F. RATHERY, Mlles S. GIBERT, et Yv. LAURENT. — Etude sur la glycogénèse. *Bull. Soc. Chim. biol.* 1932, Tome XIV, p. 327-368.
37. H. STAUB. — Chapitre Pankreas; *Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol.* 1930, Tome XVI, 1, 555-655.
38. V. VENDEG. — Das Wesen des Insulinwirkung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie.* 1935, Band 235, p. 674 699.
39. V. VENDEG. — Das Schicksal des verschwundenen Zuckers be- der Insulinwirkung. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie.* 1936, Band 237, 683-698.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	7
Objet et limites du présent travail.....	10

I^{re} PARTIE

Teneur en glycogène du foie et du muscle chez le chien totalement dépancréaté. Effet de l'insuline.....	12
A Exposé des recherches antérieures.....	13
B Discussion de ces résultats expérimentaux...	26
C Recherches personnelles.....	29
1 ^o Méthode et technique.....	29
2 ^o Expériences sur le chien totalement dépancréaté.....	35

II^{me} PARTIE

Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique et musculaire du chien normal.....	56
A Exposé des recherches antérieures.....	56
B Remarques critiques.....	62
C Expériences personnelles.....	64
1 ^o Influence de l'anesthésie.....	64
2 ^o Influence de l'insuline.....	66

III^{me} PARTIE

Discussion et interprétation de nos recherches.....	76
A. Etat de la réserve de glycogène chez le chien dépancréaté.....	78
B. Action de l'insuline sur la mise en réserve du glycogène chez le chien totalement dépancréaté.....	81
C. Action de l'insuline sur la réserve de glycogène du chien normal.....	87
Résumé et conclusions générales.....	92
Bibliographie.....	95

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la thèse ayant pour
titre :

*Insuline et fonction glycogénique
du Foie. Contribution à l'étude
du mécanisme d'action de la sé-
crétion interne du Pancréas.*

par A.-L. LOUBATIERES

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 25 Janvier 1938

le Professeur, L. HEDON

Vu :
Montpellier, le 25 Janvier 1938

le Doyen,

EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 27 Janvier 1938

Le Recteur,

PARISELLE.
